Darstellung von 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolinen durch selektive katalytische Hydrierung- ein neuer Zugang zu Morphinan-Vorstufen

Angelika Höglmüller

Diss. München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0008

Darstellung von 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolinen durch selektive katalytische Hydrierung- ein neuer Zugang zu Morphinan-Vorstufen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Ludwig-Maximilian-Universität München
der Fakultät für Chemie und Pharmazie

vorgelegt von
Angelika Höglmüller
aus Oberaudorf

München 1984

1. Berichterstatter: Prof.Dr. E.Reimann

2. Berichterstatter: Prof.Dr. Th.Severin

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1984

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof.Dr. Eberhard Reimann

angefertigt.

Für die stets großzügige Unterstützung dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Reimann meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ich danke Frau I.Stecker für die Anfertigung der NMR-Spektren und der CHN-Analysen, Herrn Dr.H. Lerche und Frl. E.Visintainer für die Aufnahme der Massenspektren.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Themenstellung	15
1.2.	Syntheseplan	17
2.	Allgemeiner Teil	19
2.1.	Synthese der Ausgangsstoffe	19
2.1.1.	1-Cyano-2-benzoyl-1.2-dihydroiso- .... chinolin 8	19
2.1.2.	Substituierte Benzylhalogenide 9	20
2.2.	Aufbau der Hydrierungsvorstufen 18a-m, 18s	24
2.2.1.	Verknüpfung der Ausgangsstoffe: Reaktion der Reissert-Verbindung 8 mit Benzylhalogeniden 9	24
2.2.1.1.	Substituierte 1-Benzyl-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinoline 10b-p ...	25
2.2.1.2.	1-Benzyl-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10a	27
2.2.1.3.	1-Benzyl-isochinoline 18	31
2.2.1.3.1.	8H-8-Imino-dibenzo[a,g]chinolizin 19 ...	35
2.2.1.3.2.	1(Carboxybenzyl)-isochinoline 18q,r durch Hydrolyse der Nitrile 18o,p	40
2.2.1.3.3.	1(4-Carboxymethyl-benzyl)-isochinolin 18s durch Veresterung von 18r	43
2.3.1.	Hydrierungen mit Adamskatalysator/ TFE	47

2.4.1. Aufbau von Morphinan-Vorstufen 94

2.4.1.1. Darstellung der Methoiodide 29 95

2.4.1.2. 1-Benzyl-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydroisochinoline 96

Struktur der Borhydrid-Reduktionsprodukte 100

2.4.2. 3-Hydroxy-N-methyl-morphinan 2d und 1-Methyl-N-methyl-morphinan 2i durch intramolekulare Aromatenalkylierung ... 106

2.4.2.1. 3-Methoxy-N-methyl-morphinan 2u durch Veretherung von 2d mit Diazomethan 111

2.5. Zusammenfassung 112

3. Experimenteller Teil 115

3.1. Formelverzeichnis 116

3.2. Allgemeine Angaben 119

3.3. Experimentelle Angaben 121

3.4. Spektrenanhang 206

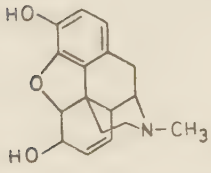
3.5. Literaturverzeichnis 216

2.3.1.1.	Normaldruck, 21°C:	47
	Möglichkeiten des Reaktionsverlaufes .	47
	Versuchsbedingungen	50
	Kontrolle des Versuchsverlaufes	52
	Ergebnisse: 1.Hydriergeschwindigkeiten	54
	2.Struktur der Hydrierungsprodukte	58
2.3.1.2.	Anfangsdruck 3 bar, 21°C	69
	Versuchsbedingungen und -verlauf ...	71
	Ergebnisse: 1.Hydriergeschwindigkeiten	72
	2.Struktur der Hydrierungsprodukte	73
2.3.1.3.	Anfangsdruck 3 bar, 60°C	76
2.3.1.4.	1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22a durch Hydrogenolyse des Phenolethers 22c	77
2.3.2.	Hydrierungen mit Palladium/C (10%), Eisessig	80
	Versuchsbedingungen, Kontrolle des Reaktionsverlaufes	83
	Struktur der Hydrierungsprodukte	83
2.3.3.	Hydrierungen mit Ruthenium/C (10%) ..	90
2.3.3.1.	Hydrierungen in Eisessig/Wasser (4:1)	92
2.3.3.2.	Hydrierungen in Ethanol/Wasser	93
2.4.	Anwendungs- und Einsatzmöglichkeiten der 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinoline 22	94

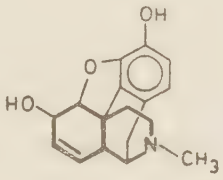
1. Einleitung

Die Verwendung von Opium als schmerzstillendes Mittel läßt sich bis in das 3. Jahrhundert v.Chr. zurückverfolgen.

Den Grundstein für die Entwicklung der modernen Therapie der Schmerzbekämpfung legte der Apotheker F.W. Sertürner, dem 1805 die Isolierung des Morphins 1 aus Opium gelungen war. Seit 1925[1)2)] kennt man die Struktur dieser Verbindung, der man ein Phenanthren-, ein 4-Phenylpiperidin-, sowie ein Isochinolin-Gerüst zugrunde legen kann.



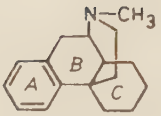
1 .



1

Schreibweise nach Awe

1946 gelang Grewe[3)] die Synthese des Grundkörpers der Morphinreihe, des N-Methyl-morphinans 2.

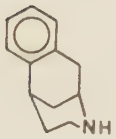


2

Gates und Tschudi[4] beschrieben 1952 die Totalsynthese des Morphins. Verschiedene Derivate des Morphins, die durch O- und N-Alkylierung[5], O-Acylierung[6][7], Reduktion[8] und Oxidation[9][10] auf partialsynthetischem Wege hergestellt wurden, sind wirksame Arzneistoffe, die vor allem als Analgetika und Antitussiva eine Rolle spielen. Erfolge auf dem Gebiet der vollsynthetischen Analgetika brachte die Herstellung von Substanzen mit Morphin-Partialstruktur. Ihre pharmakologische Wirkung ist vom Vorhandensein folgender Strukturelemente abhängig:

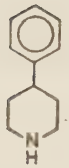
1) ein quartäres C-Atom (Zentralatom)
2) ein tertiärer Stickstoff
3) zwei C-Atome zwischen Zentralatom und Stickstoff
4) ein Benzolring am Zentralatom

Die wichtigsten, der so durch Vereinfachung des Morphinmoleküls entwickelten Arzneistoffklassen sind Morphinan- 2, Benzomorphan- 3, Phenylpiperidin- 4 und Diphenylpropylamin-Derivate 5.



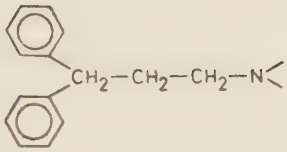
3

Benzomorphan



4

Phenylpiperidin



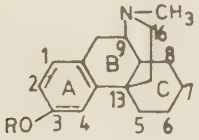
5

Diphenylpropyl-amin

In der Reihe der Morphinane führten die Arbeiten von Snider und Grüssner[11] 1949 zum 3-Hydroxy-N-methyl-morphinan 2d einer Verbindung mit etwas stärkerer analgetischer Wirksamkeit als Morphin. Die Darstellung erfolgte analog der Greweschen Morphinansynthese.

Heute finden unter den Morphinan-Derivaten nur solche mit einer Hydroxyl- oder Methoxygruppe am C-Atom 3 therapeutische Anwendung.

N-Methyl-3-hydroxy-morphinane:



R=H

2d

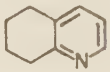
Racemorphanol	R=H	Racemform (Citarin)
Levorphanol	R=H	(-)-Form (Dromoran)
Dextrorphanol	R=H	(+)-Form
Racemorphan	$R=CH_3$	Racemform
Dextromethorphan	$R=CH_3$	(+)-Form (Romilar)
Levomethorphan	$R=CH_3$	(-)-Form

Bei einigen Homologen des 3-Hydroxy-N-methyl-morphinans zeigte sich, daß eine Methylgruppe in 6-Stellung, wo sich bei Morphin das alkoholische Hydroxyl befindet, eine Analgesie praktisch nicht beeinflußt. Hingegen wird durch eine Methylierung an den C-Atomen 5 oder 7 die Wirkung stark abgeschwächt.

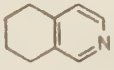
Im Gegensatz zu den Morphinanen 2,2d, bei denen die Ringe B und C, ebenso wie beim Morphin, cis-ständig kondensiert sind, weisen die sogenannten Isomorphinane die Trans-Konfiguration auf[12]. Auch unter den Isomorphinanen findet man Verbindungen mit starker analgetischer Aktivität.

Isomorphinan

Als Vorstufen bei der Synthese von Morphinanen 2 treten partiell im Benzolteil hydrierte Isochinolinverbindungen auf. Im Carbocyclus gesättigte N-Heteroaromaten wie beispielsweise 6 bzw. 7 sind auf chemischem Wege jedoch nur äußerst umständlich oder mit geringen Ausbeuten darstellbar.



6



7

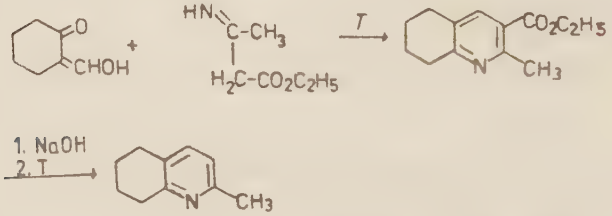
Dennoch war man auf vollsynthetische Methoden unter Aufbau eines der beiden Ringsysteme angewiesen, da bisherige Untersuchungen auf dem Gebiet der katalytischen Hydrierungen keine befriedigende Alternative boten:

I. Bz-Tetrahydrochinolin 6 bzw. Bz-Tetrahydroisochinolin 7 durch vollsynthetischen Aufbau der Ringsysteme

Von der großen Zahl der bisher gebräuchlichen Darstellungsmethoden für 6 bzw. 7 sind im folgenden einige zusammengestellt:

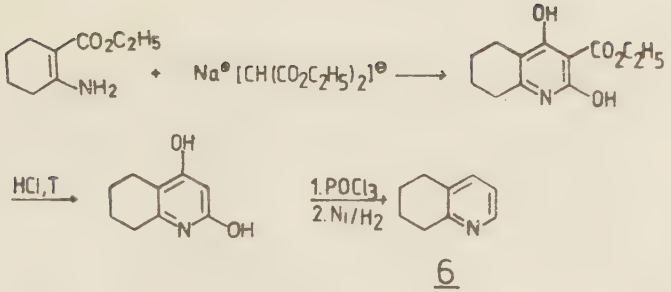
1. Durch Erhitzen von Oxymethylen-cyclohexan-2-on und β-Aminocrotonsäure-ethylester erhielt beispiels-

weise U. Basu[13] das 2-Methyl-5.6.7.8-tetrahydro-3-carboxy-chinolin, welches nach Verseifung und thermischer Abspaltung von CO_2 das erwünschte 2-Methyl-Bz-tetrahydrochinolin (Tetrahydro-Bz-chinaldin) lieferte:



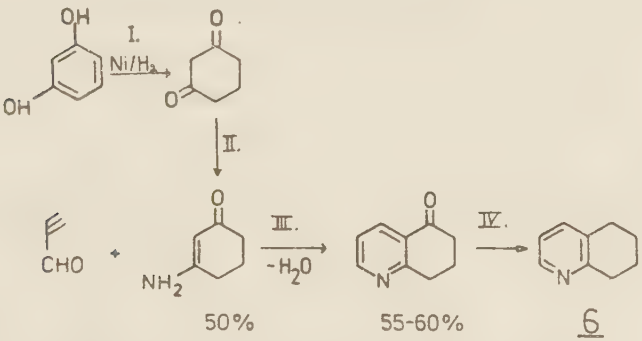
Die Ausbeuten werden in der Literatur[13] als "sehr klein" angegeben.

2. Prelog und Mitarbeiter[14] entwickelten ein Verfahren zur Herstellung des Bz-Tetrahydrochinolins 6, das jedoch über eine größere Zahl von Zwischenstufen führte: Dabei wurde das Enamin des 2-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylesters mit Natrium-malonester zu 2.4-Dihydroxy-3-carbethoxy-5.6.7.8-tetrahydrochinolin kondensiert und dieses durch Ketonspaltung, Ersatz der Hydroxygruppen durch Chlor und anschließende Reduktion in das gesuchte Endprodukt verwandelt:



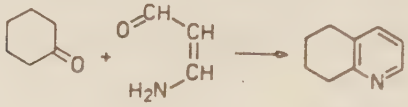
6

3. Eine weitere Synthese von Zymalkowski und Rimek[15] führt über das Azatetralon(1). Der Syntheseweg wird durch das folgende Formelbild veranschaulicht:



Die Reaktionsschritte II (Bildung von 1-Amino-cyclohexen-(1)-on-(3)) und III (Bildung von 5-Azatetralon), die jeweils geringe Ausbeuten aufweisen, reduzieren die Gesamtausbeute an 6 auf weniger als 25% d.Th.

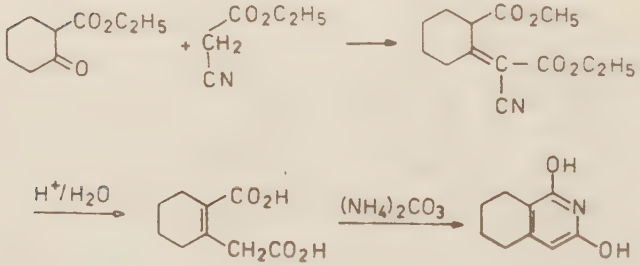
4. Nur 30% Ausbeute ergibt auch die Cyclokondensation von 3-Amino-acrolein mit Cyclohexanon[16]:

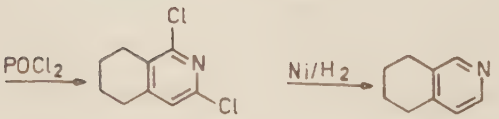


30%

6

5. Zur Bildung des erwünschten Bz-Tetrahydroisochinolins 7 benötigte Grewe[3] nach Kondensation von Cyanessigester mit Cyclohexanon-carbonsäure-ethylester vier weitere Reaktionsschritte zum Aufbau des ankondensierten Pyridinringes:

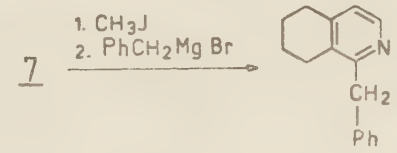




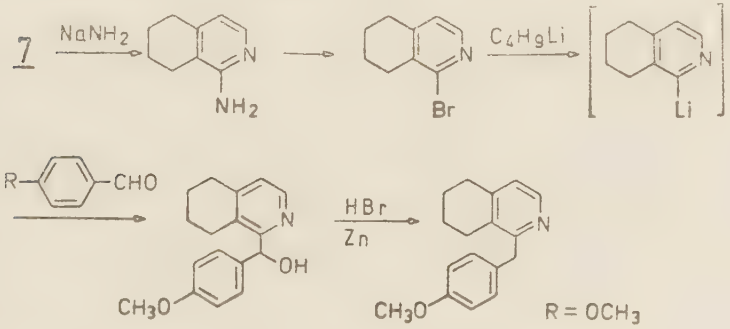
7

Die Gesamtausbeute bezogen auf das Cyclohexanon beträgt nur 35%.

Der Benzylrest ist anschließend über das Grignard-Reagenz einführbar[3]:



Bei sauerstoffhaltigen Verbindungen mußte die Kondensation über die lithiumorganische Verbindung erfolgen, was weitere vier Reaktionsschritte erforderlich machte[17] (s. Anm.):

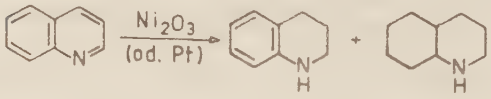


Anm.: Inzwischen ist es in unserem Arbeitskreis gelungen, Grignard-Reagenzien methoxylierter Benzylchloride herzustellen und umzusetzen[18].

II. Bz-Tetrahydrochinolin 6 bzw. Bz-Tetrahydroisochinolin 7 durch selektive katalytische Hydrierungen

Der relativ große Aufwand, der zur chemischen Synthese von 6 bzw. 7 erforderlich war, führte zu zahlreichen Versuchen, diese Verbindungen durch selektive katalytische Hydrierung von Chinolin bzw. Isochinolin im Benzolkern herzustellen. Die Ergebnisse waren jedoch höchst unbefriedigend, da die Reaktion fast ausschließlich die im Pyridinring abgesättigten bzw. die vollständig hydrierten Produkte liefern, die Ausbeute an 5.6.7.8-Tetrahydroisomeren 6, 7 demzufolge sehr gering war.

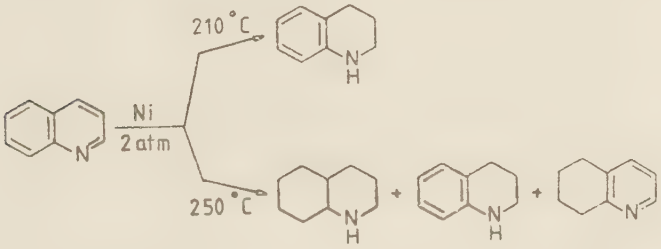
1. Ipatiew[19] erhielt beispielsweise aus Chinolin unter Druck in Gegenwart von Nickeloxid sowohl das Py-Tetrahydro- wie auch das Decahydrochinolin:



2. Skita zeigte gemeinsam mit W.A. Meyer[20], daß beide Hydrierungsprodukte auch mit Hilfe kolloiden Pla-

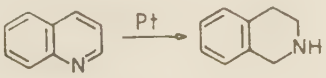
tins gewonnen werden können.

3. J.Braun und Mitarbeiter[21] stellten eine Abhängigkeit zwischen Reaktionsbedingungen und Reaktionsprodukten fest: Mit steigendem Druck und höherer Temperatur ändern sich die Anteile der im Benzol- bzw. im Pyridinteil hydrierten Produkte:

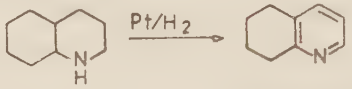


6

4. Auch Tsushima und Sudzuki[22] erhielten bei der Reduktion von Chinolin fast ausschließlich das 1.2.3.4-Tetrahydrochinolin:



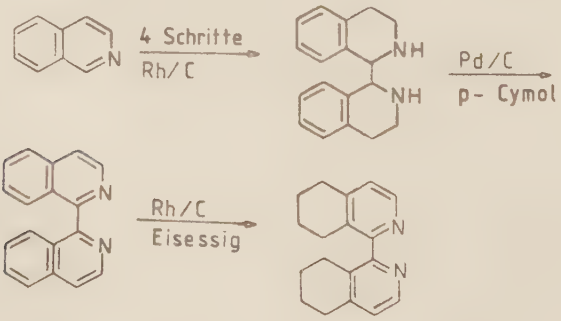
5. Ehrenstein und Bunge[23] isolierten 6 bei der Dehydrierung des Decahydrochinolins mit Platinasbest in der Gasphase in 36%iger Ausbeute.
Pickard und Lochte[24] berichten bei der gleichen Methodik nur über 10-15%:



36% bzw.
10 - 15%

6

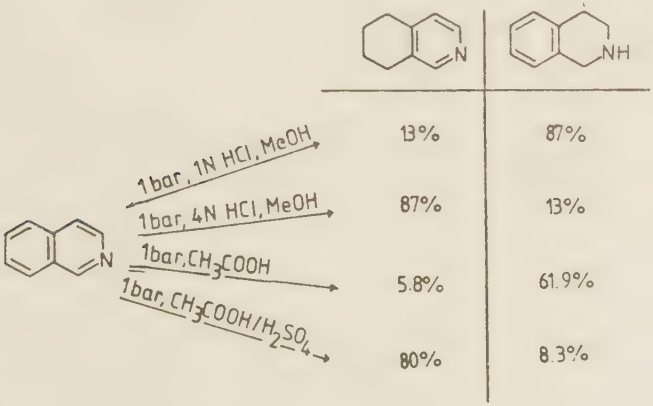
6. 1.1'-Bi-isochinolylverbindungen wurden von Nielsen[25] in umständlicher Reaktionsfolge und geringen Ausbeuten in den ankondensierten Benzolringen abgesättigt:
Nach Hydrierung des Pyridinringes mit Rh/C und anschließender Dehydrierung mit Pd/C zum 1.1'-Bi-isochinolin erfolgt erneute Wasserstoff-Anlagerung unter Bildung von 5.5'.6.6'.7.7'.8.8'-Octahydro-1.1'-bi-isochinolin:



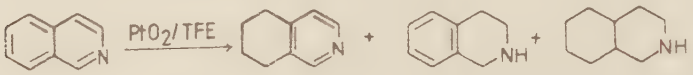
34%

7. Vierhapper und Eliel[26], aber auch J.Z.Ginos[27] gelang es unabhängig voneinander, die Selektivität der Hydrierungen durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen in Richtung auf die im Benzolteil gesättigten Verbindungen 6 bzw. 7 zu steuern:
Mit steigender HCl-Konzentration unter sonst gleichbleibenden Bedingungen konnten sie die Anteile an 5.6.7.8-Tetrahydrochinolinen und Isochinolin 7 gegenüber den in 1.2.3.4-Stellung hydrierten Produkten steigern. Die Entstehung größerer Anteile der unerwünschten, im Pyridinring hydrierten Produkte war jedoch nicht vermeidbar:

Katalysator: PtO_2



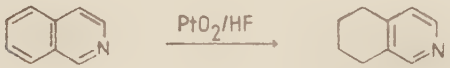
Einen Fortschritt bezüglich der Selektivität der Hydrierung brachte die Verwendung von Trifluoressigsäure (TFE) als Lösungsmittel, die die Ausbeute an 7 auf 90% d.Th. steigerte[26]. Als Nebenprodukte waren neben einigen Prozenten an 1.2.3.4-Tetrahydroisochinolin auch die Decahydroverbindung, sowie 4% unidentifizierte Produkte nachweisbar:



90 %

7

8. Ähnliche Ergebnisse erzielte A.E.Feiring[28] bei der Hydrierung von Isochinolin in Fluorwasserstoff. Die Ausbeute an 7 betrug jedoch nur 66% d.Th.:



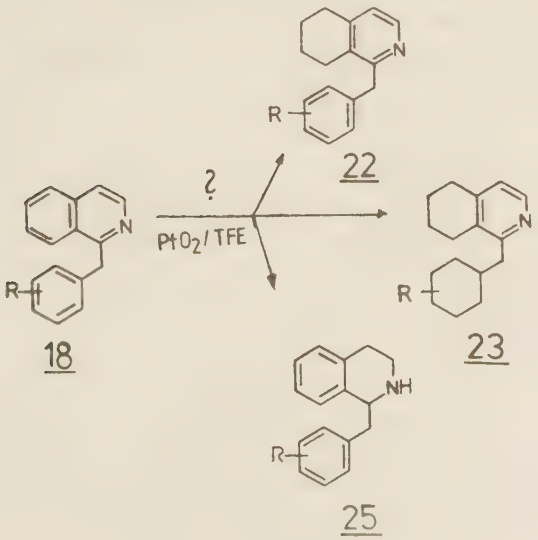
66%

7

1.1. Themenstellung

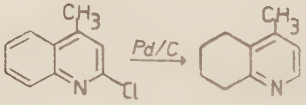
Eine selektive Hydrierung von 1-Benzyl-isochinolinen 18 im ankondensierten Benzolring sollte einen völlig neuen Weg zur Darstellung dieser schwer zugänglichen Stoffe eröffnen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, zu untersuchen, ob die Verbindungen 18 unter den von Vierhapper und Eliel[26] erprobten Bedingungen (PtO_2/TFE) entsprechend zu den 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolinen 22 hydrierbar sind oder ob eine bevorzugte Absättigung des Pyridinkerns (25) bzw. eine gleichzeitige oder bevorzugte Absättigung des Benzylaromaten unter Bildung von 23 stattfindet:



Substitution des Benzylaromaten mit Substituenten 1. und 2.Ordnung sollte zeigen, ob ein Zusammenhang zwischen Substitutionsmuster und Hydrierverlauf besteht.
Aufschlußreich erschien uns auch die Klärung der Frage der Abhängigkeit der Selektivität von Hydrierungen von der Wahl des Katalysators, des Lösungsmittels und anderer Parameter (Druck, Temperatur).

In unserem Arbeitskreis hatten sich nämlich bereits Hinweise ergeben, daß die Verwendung von PtO_2 und starker Säuren u.U. für eine selektive Hydrierung des ankondensierten Carbocyclus nicht obligatorisch ist: Bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen entstand bei der Hydrierung von 2-Chlor-lepidin bereits mit Palladium in Eisessig das im Benzolkern abgesättigte 5.6.7.8-Tetrahydrolepidin[29]:

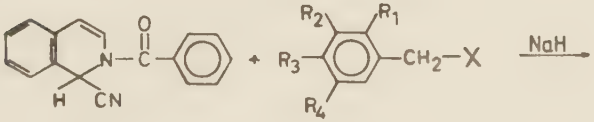


> 90%

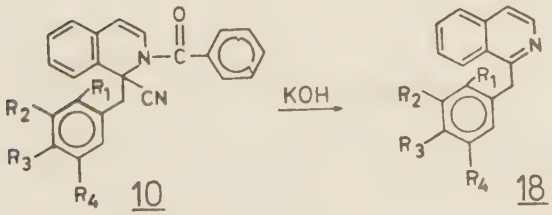
1.2. Syntheseplan

Eine Synthese der zur Hydrierung benötigten 1-Benzylisochinoline 18 sollte aus den 1.2-Dihydroisochinolinen 10 erfolgen, die ihrerseits aus der bekannten Reissert-Verbindung 8 und entsprechend substituierten Benzylhalogeniden 9 hergestellt werden sollten.

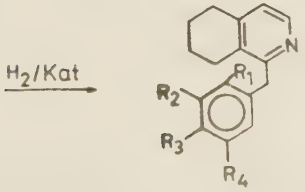
Hydrierversuche sollten zeigen, ob unter bekannten Voraussetzungen (PtO_2/TFE) oder vielleicht auch unter anderen Bedingungen aus 18 5.6.7.8-Tetrahydroisochinoline 22 erhältlich sind.



8 9



10 18



22

R_1-R_4: s.Tab.1

X = Br, Cl

Tab.1

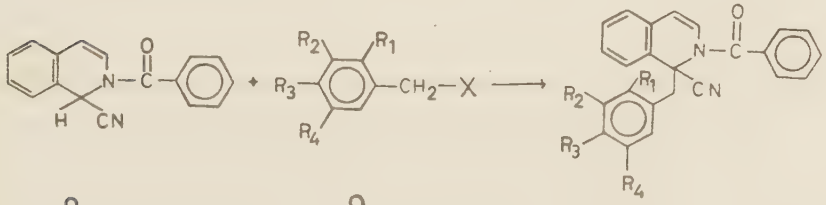
Substitutionsmuster der Hauptverbindungen:

Verbindung		R_1	R_2	R_3	R_4
9,10,18,22	a	H	H	H	H
9,10,18,22	b	OCH_3	H	H	H
9,10,18,22	c	H	OCH_3	H	H
2,9,10,18,22,29,30	d	H	H	OCH_3	H
9,10,18,22	e	H	OCH_3	OCH_3	H
9,10,18,22	f	H	OCH_3	H	OCH_3
9,10,18,22,29,30	g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
9,10,18,22,29,30	h	H	$-O-CH_2-O-$		H
2,9,10,18,22,29,30	i	CH_3	H	H	H
9,10,18,22	k	H	CH_3	H	H
9,10,18,22	l	H	H	CH_3	H
9,10,18,22	m	CH_3	H	H	CH_3
9,10	n	CN	H	H	H
9,10,18	o	H	CN	H	H
9,10,18	p	H	H	CN	H
18	q	H	CO_2H	H	H
18	r	H	H	CO_2H	H
18,22	s	H	H	CO_2CH_3	H

2. Allgemeiner Teil

2.1. Synthese der Ausgangsstoffe

Reissert-Verbindungen des Typs Ar-CH(CN)-N-C(O)-Ar 8 lassen sich mit Benzylhalogeniden 9 unter Anwesenheit von Natriumhydrid am C-Atom 1 in α-Stellung zum Stickstoff benzylieren[30]:



8 9 10

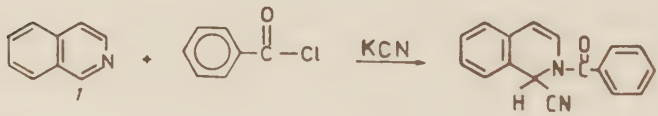
X: Br, Cl

R: s.Tab.1

2.1.1. 1-Cyano-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 8

Zur Synthese der Verbindung 8 benutzte ich das von A.Reissert angegebene Verfahren[31) 32)]. Danach wird eine Suspension von Isochinolin und Kaliumcyanid in Wasser mit Benzoylchlorid versetzt. Das Reaktions-

produkt fällt kristallin aus und ballt sich in harten gelben Klumpen zusammen. Es findet eine Addition des Benzoylrestes an den Stickstoff und eine Addition des Cyanidrestes an C-1 unter Aufhebung des aromatischen Zustandes im heterocyclischen Ring des Isochinolins statt:



1 8

Nach meinen Erfahrungen können die in Lit.32) angegebenen, verhältnismäßig stark schwankenden Ausbeuten von 58-77% konstant an der oberen Grenze gehalten werden, wenn man bereits bei der Zugabe von Isochinolin das Reaktionsgemisch im Eisbad kühlt. So konnte ich meine Ausbeute auf 70% d.Th. steigern.

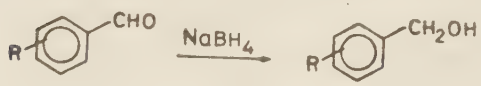
2.1.2. Substituierte Benzylhalogenide 9

Als Vorstufen der substituierten Benzylhalogenide 9 dienten die entsprechenden Benzylalkohole.

Deren Herstellung erfolgte in zwei Varianten:

Weg A:

Reduktion der Benzaldehyde 11 mit Natriumborhydrid:



11 12

Tab.2

Verb.	R
11,12b	2-OCH_3
11,12d	4-OCH_3

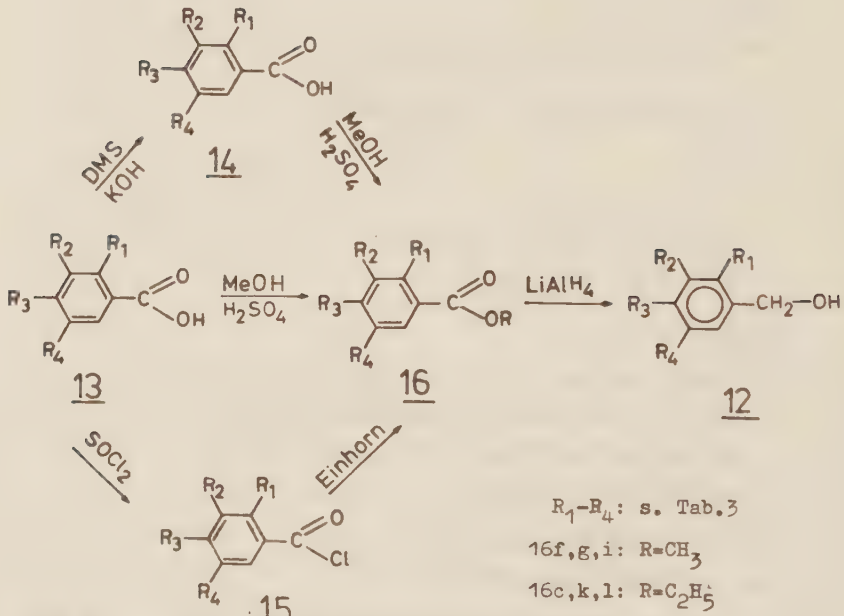
Weg B:

Zur Darstellung der Methoxy-benzylalkohole 12c,f,g dienten die phenolischen Carbonsäuren 13c,f,g als Ausgangsstoffe. Nach deren Veretherung mit Dimethylsulfat erfolgt die Veresterung der Carboxygruppe mit Methanol (14f,g) oder Ethanol (14c) in Anwesenheit von konz. Schwefelsäure.

Entsprechend erfolgt die Veresterung der o-Tolylsäure 13i zu 16i. Bei der Herstellung der m- und p-Methylbenzoesäureester erwies es sich als günstig, die entsprechende Tolylsäure mit Thionylchlorid zuerst ins Säurechlorid 15k,l überzuführen. Diese wurde durch Alkoholyse nach der Einhorn-Variante[33] unter Zusatz von Pyridin in die Carbonsäureester 16k,l umgesetzt.

Die Reduktion der Ester erfolgte mit Lithiumaluminium-

hydrid:



R_1-R_4: s. Tab.3

16f,g,i: R=CH_3

16c,k,l: R=C_2H_5

Tab.3:

Verbindung	R_1	R_2	R_3	R_4
13c	H	OH	H	H
13f	H	OH	H	OH
13g	H	OH	OH	OH
12,14,16c	H	OCH_3	H	H
12,14,16f	H	OCH_3	H	OCH_3
12,14,16g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
13,16i	CH_3	H	H	H
13,15,16k	H	CH_3	H	H
13,15,16l	H	H	CH_3	H

Für die Synthese der in 1-Stellung benzylierten Reissert-Verbindungen 1o wurden substituierte Benzylbromide, sowie substituierte Benzylchloride 9 eingesetzt. Als Auswahlkriterium dienten allein die leichtere Zugangsmöglichkeit, bereits erprobte Literaturvorschriften oder das Vorhandensein eines käuflichen Handelsproduktes (Benzylchlorid, 2.5-Dimethylbenzylchlorid).

a) Darstellung der Bromide

Weg A: Herstellung von 9c,g,i,k,l
durch Austausch der OH-Funktion in den entsprechenden Benzylalkoholen gegen Brom mittels Phosphortribromid[34].

Weg B: Herstellung von 9n,o,p
durch Bromierung der Toluolderivate 17n,o,p mit N-Bromsuccinimid[35, 36]. Die Benzylbromidstruktur wird hier durch eine Radikalkettenreaktion gebildet:

17 9

Tab.4

Verb.	R
9,17n	2-CN
9,17o	3-CN
9,17p	4-CN

b) Die Darstellung der Chloride 9b,d,e,f,h erfolgte aus den entsprechenden Alkoholen mittels Thionylchlorid[37].

Tab.5

Verb.	R_1	R_2	R_3	R_4
9,12b	OCH_3	H	H	H
9,12d	H	H	OCH_3	H
9,12e	H	OCH_3	OCH_3	H
9,12f	H	OCH_3	H	OCH_3
9,12h	H	$-O-CH_2-O-$		H

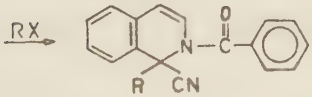
2.2. Aufbau der Hydrierungsvorstufen 18a-m, 19s

2.2.1. Verknüpfung der Ausgangsstoffe: Reaktion der Reissert-Verbindung 8 mit Benzylhalogeniden 9[30]

Bei der Reissert-Verbindung 8 handelt es sich um eine CH-acide Verbindung, das Proton am C-Atom 1 des Isochinolins läßt sich durch starke Basen abspalten. 1952 zeigte Boekelheide[38], daß die Verbindung 8 mit Phenyllithium bei -20°C ein Anion bildet, das mit

Alkylhalogeniden 1-Alkylderivate bildet:

8



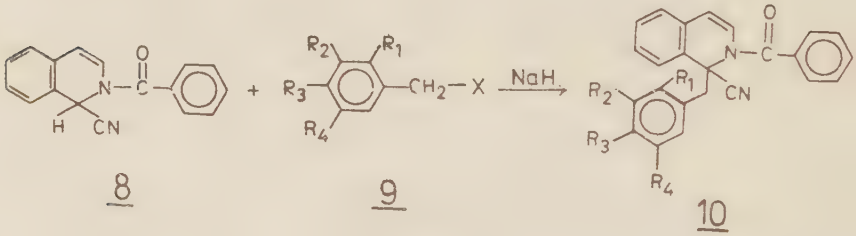
R=Alkyl
X=Halogen

Später wurde das schwer zu handhabende Phenyllithium durch Natriumhydrid ersetzt[39-42]. Durch den Einsatz dieses Metallhydrids konnten die Reaktionsbedingungen vereinfacht werden: Eine Kühlung des Reaktionsgemisches auf -20°C war nicht mehr erforderlich, Temperaturen um 0°C reichten bereits aus, um Umlagerungsreaktionen zu verhindern.

2.2.1.1. Substituierte 1-Benzyl-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinoline 10b-p

Zur Verknüpfung unserer Ausgangsstoffe 8 und 9 schien uns die Vorschrift von J.L.Neumeyer[30] am geeignetsten,

wonach die Reissert-Verbindung 8 unter Anwesenheit von Natriumhydrid mit dem entsprechenden Benzylhalogenid versetzt wird:



8 9 10

R: s.Tab.1

X: Cl, Br

Doch gelang der erwünschte Reaktionsschritt unter den angegebenen Bedingungen nicht. Auch der Versuch, das Natriumhydrid nach dem Zutropfen des Halogenids zuzugeben, führte nicht zum Erfolg. Erst nach dem Absolutieren des Lösungsmittels (Dimethylformamid) und fortdauerndem Einleiten von Stickstoff konnten die angestrebten Produkte in guten Ausbeuten und befriedigendem Reinheitsgrad erhalten werden.

Den Reaktionsverlauf kann man an einer Gasentwicklung (H_2) und einer langsamen Umfärbung des Reaktionsgemisches von farblos auf gelb bis braungelb beobachten. Bei der Bildung der Produkte 10 wird Wärme frei, die durch ständige Kühlung kompensiert werden muß. Man-

gelnde Kühlung führt zu unerwünschten Reaktionen mit nicht definierbaren Endprodukten, die sich in einer Rot- bis Schwarzfärbung des Reaktionsgemisches bemerkbar machen.

2.2.1.2. 1-Benzyl-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10a

Alle Versuche, auch die unsubstituierte Benzylisochinolin-Verbindung 10a auf obigem Wege darzustellen, scheiterten. Zur Synthese dieses Produktes benutzte ich deshalb das von M.Makosza[43] angegebene Verfahren. Danach bilden Systeme, die eine Ar-CH-CN -Struktur enthalten, in Gegenwart von wässriger Natronlauge und katalytischer Mengen Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) ein Anion, das dem bei der Umsetzung mit Natriumhydrid entstehenden Anion entspricht. Dieses kann in gleicher Weise mit Halogeniden weiterreagieren:

$$Ph-CH-CN + OH^{\ominus} \xrightarrow{TEBA} Ph-\underset{\ominus}{C}-CN + H_2O$$

Die Reaktion läuft exotherm und ohne Lösungsmittel ab. Da die Reissert-Verbindung 8 hydrolyseempfindlich ist[43], muß die Temperatur durch Kühlung auf 25-30°C gehalten werden.

Die Ausbeuten sind nicht in gleichem Maße befriedigend wie bei der Umsetzung mit Natriumhydrid, eine Anwendung dieses Verfahrens zur Herstellung der substituierten Produkte 10 wurde deshalb nicht in Betracht gezogen.

Die Struktur der Stammverbindung 10a und der substituierten Derivate 10b-p ließen sich über das ^{1}H-NMR-Spektrum absichern:

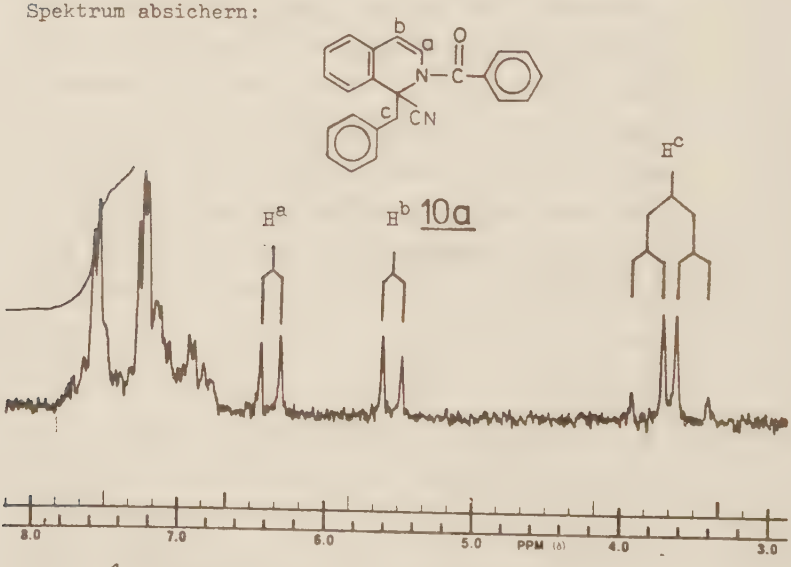


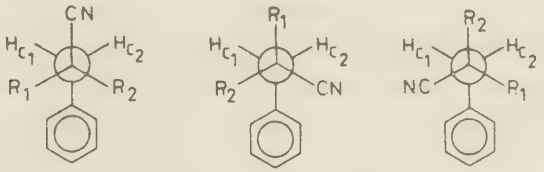
Abb.1: ^{1}H-NMR-Spektrum von 10a (Ausschnitt)

Charakteristisch sind:

1. Das Dublett von H^a im Bereich von 6.51-6.34 ppm, häufig genau bei 6.40 ppm. Aufgrund seiner Nachbarschaft zum Stickstoff-Atom liegt es im Vergleich zu H^b deutlich tieffeldverschoben.

2. Das Dublett von H^b im Bereich von 5.77-5.50 ppm, häufig genau bei 5.60 ppm. Zwischen den beiden Dubletts besteht ein Dacheffekt als Hinweis ihrer gegenseitigen Nachbarschaft und Kopplung.

3. Das AB-System für die Protonen H^c des Benzylrestes im Bereich von 3.55-3.92 ppm. Die beiden Protonen dieser Gruppe stehen in Nachbarschaft zu einem chiralen Zentrum und sind deshalb diastereotop. Aufgrund dieses Diastereotopieeffektes sind sie chemisch nicht equivalent und koppeln miteinander. Betrachtet man die Umgebung der Protonen H^{c1} und H^{c2}, so ergeben sich bei jeweiliger Drehung um 120°C drei miteinander im Gleichgewicht stehende Konformationen, die sich durch Newman-Projektion darstellen lassen:



R_1, R_2= 2-Benzoyl-1.2-dihydropyridin

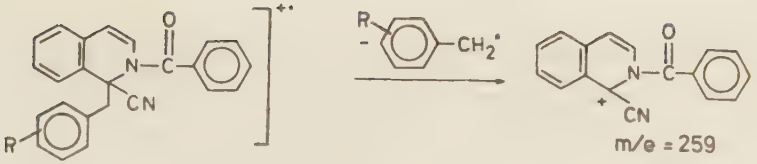
H^{c1} und H^{c2} befinden sich stes in verschiedener chemischer Umgebung, nämlich:

H^{c1}: H^{c2} CN/Benz. R_1 H^{c2} R_1/Benz. R_2 H^{c2} R_2/Benz. CN

H^{c2}: H^{c1} CN/Benz. R_2 H^{c1} R_1/Benz. CN H^{c1} R_2/Benz. R_1

Die beiden Methylenprotonen H^c spalten daher als AB-System in ein doppeltes Dublett mit den Kopplungskonstanten J=4-6Hz, J=12-13Hz auf. Diese Werte stimmen gut mit Literatur-Werten geminaler Kopplungskonstanten (0-30Hz) überein. Lediglich beim Spektrum von 3i und 3m tritt die Methylengruppe als Singulett auf.

Auch die Massenspektren der Verbindungen 10 weisen charakteristische Übereinstimmungen auf:
Der Molekülpeak zeigt geringe Intensität oder fehlt völlig (10c, 10e, 10k, 10p). Alle Substanzen zeigen einen Peak bei m/e=259, der häufig auch das stabilste Fragment mit größter Intensität darstellt. Er ist durch die Abspaltung des (substituierten) Benzylions aus dem ursprünglichen Molekülkation zu erklären:

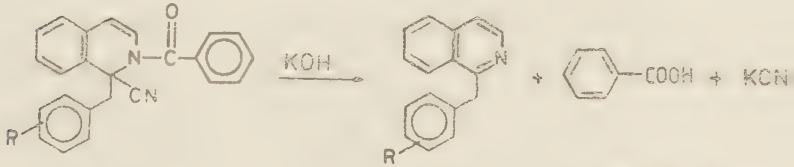


10

R: s. Tab.1

2.2.1.3. 1-Benzyl-isochinoline 18

Ziel des nächsten Syntheseschrittes war die Abspaltung des Benzoyl- wie des Cyanorestes aus den Verbindungen 10 unter Rearomatisierung des Isochinolin-Grundgerüstes. Dies konnte durch Erhitzen der methanolischen Suspension der Verbindungen 10 mit wässriger Kalilauge erreicht werden:



10 18

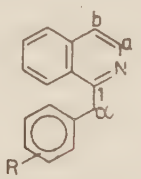
R: s. Tab.1

Sobald sich nach zehnminütigem Kochen bei Rückflußtemperatur eine klare Lösung gebildet hatte, konnte dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsstoff mehr

festgestellt werden. Die Rf-Werte der neu entstandenen Produkte 18 liegen deutlich unter denen der Verbindungen 10. Verschiedene Substituenten am Benzylrest beeinflussen die Laufhöhe der Verbindungen 18 nicht.

Das bei der Reaktion entstehende Kaliumcyanid stellt ein starkes Katalysatorgift dar, das im Hinblick auf die anschließenden Hydrierungen quantitativ zu entfernen ist. Dies konnte nur durch sehr intensives Waschen des vom Lösungsmittel befreiten, in Chloroform aufgenommenen Reaktionsgemisches mit Wasser erreicht werden. Die Kontrolle erfolgte mittels Indikator-pH-Papier.

Aufgrund der Rearomatisierung des Isochinolingerüstes zeigen sich gegenüber 10 charakteristische Veränderungen im ^{1}H-NMR-Spektrum:

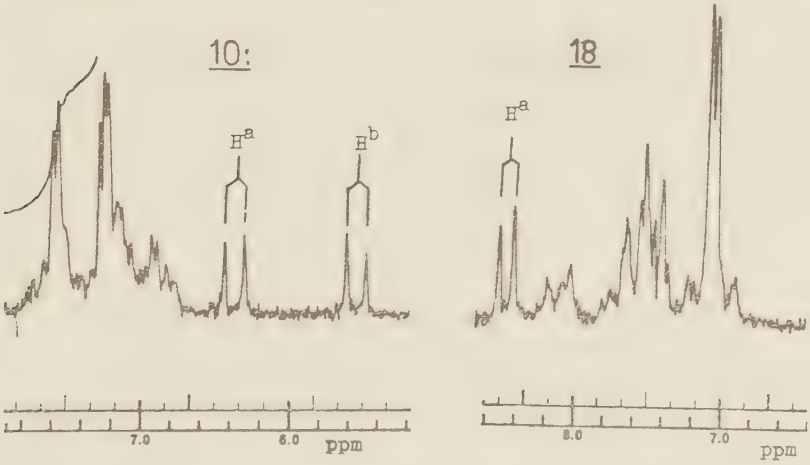


R: s. Tab.1

18

1. Das Dublett des Protons H^a in der Ausgangsverbindung 10 erfährt wegen des neu entstandenen aro-

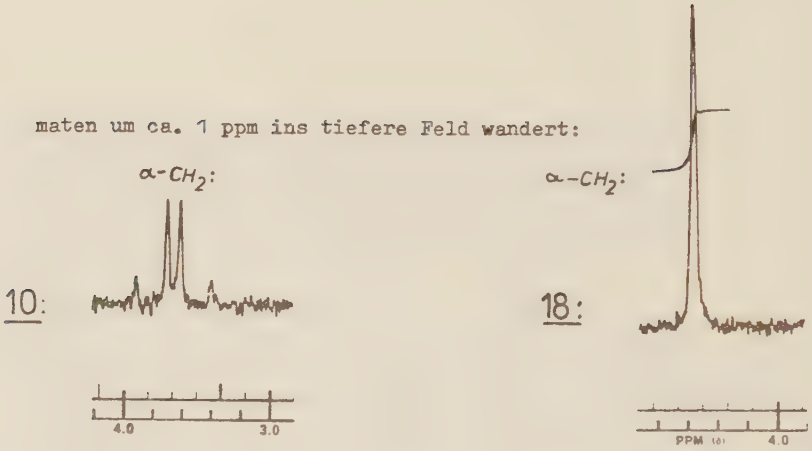
matischen Systems im Pyridinring eine deutliche paramagnetische Verschiebung. Es tritt jetzt im Bereich von 8.64-8.41 ppm auf:



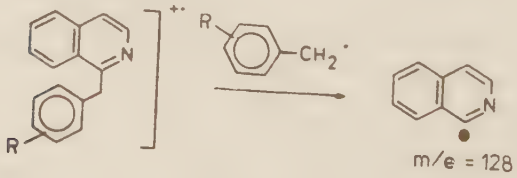
2. Das Dublett des Protons H^b wird ebenfalls tieffeldverschoben und ist im Aromatenmultiplett nicht mehr lokalisierbar.

3. Die Abspaltung des Cyanidrestes am C-Atom 1 hebt die Chiralität dieses C-Atoms auf. Wie zu erwarten zeigt sich die Methylengruppe α jetzt als Singulett, die wegen der Nachbarschaft von nunmehr zwei Aro-

maten um ca. 1 ppm ins tiefere Feld wandert:



Auffällig im Massenspektrum aller Verbindungen 18 ist das Fragment bei m/e=128, das durch Abspaltung der Benzylreste aus M^+ zu erklären ist. Das Kation des verbleibenden Isochinolinrestes entspricht dieser Massenzahl:



18

R: s. Tab.1

2.2.1.3.1. 8H-8-Imino-dibenzo[a,g]chinolizin 19 als unerwartetes Produkt der Hydrolyse von 18n

Völlig anders als erwartet verlief die Reaktion von 1(2-Cyano-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10n mit wässriger Kalilauge. Schon kurz nach Hinzufügen der Lauge zur methanolischen Suspension von 10n zeigte sich ein intensiver Farbumschlag von farblos nach gelb, was auf die Entstehung eines längeren konjugierten Systems hinwies. Die nach der Aufarbeitung erhaltenen tiefgelben Kristalle lösten sich in verschiedenen Lösungsmitteln (Ether, Chloroform) unter starker Fluoreszenz.

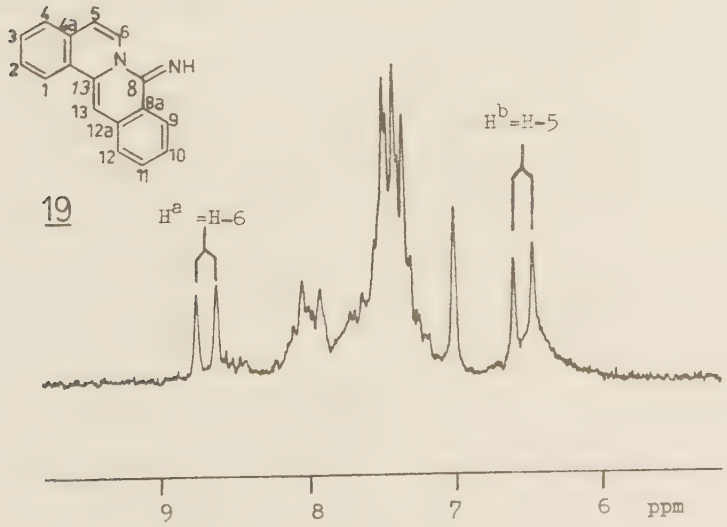
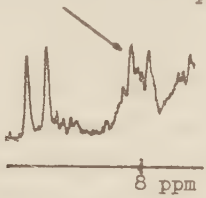


Abb.2: ^{1}H-NMR-Spektrum von 19 (Ausschnitt)

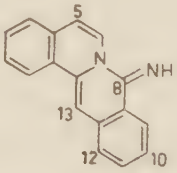
Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt ausschließlich Peaks im aromatischen Bereich; das für die Verbindungen 18 charakteristische Signal der Methylengruppe fehlt. Eindeutig zuzuordnen waren die Protonen H^a und H^b des Isochinolin-Grundgerüstes (s. Formelbild S.32), die erwartungsgemäß als Dubletts bei 8.68 und 6.53 ppm auftreten. Ein weiteres Dublett konnte man bei 7.99 ppm innerhalb eines Multipletts vermuten:



Dieses spricht für ein weiteres Proton an einem ungesättigten C-Atom in α- oder β-Stellung zum Isochinolin-Stickstoff (H-13).

Auch im ^{13}C-NMR-Spektrum trat im Aliphatenbereich kein Peak auf. Im Off-resonance-Spektrum zeigten sich sechs Singuletts und neun Dubletts.

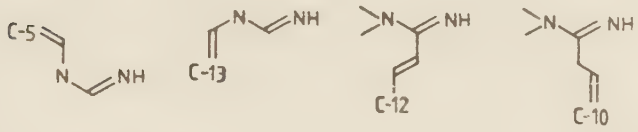
Für die neu entstandene Verbindung kann man folgende Formel angeben:



19

8 H- 8 - Imino - dibenzo [a,g] chinolizin

Ihre 6 quartären C-Atome entsprechen den 6 Singuletts im ^{13}C-NMR-Spektrum, wobei das Amidin-C-Atom 8 aufgrund seiner Nachbarschaft zu zwei Stickstoff-Atomen im tiefsten Feld (160.5 ppm) erscheint. Die übrigen 11 C-Atome treten als Dubletts auf. Dabei fallen C-5 und C-13, sowie C-10 und C-12 wegen der Gleichartigkeit ihrer chemischen Umgebung zu je einem Peak zusammen:



Für die Verbindung 19 mit Amidin-Struktur spricht auch das IR-Spektrum, das

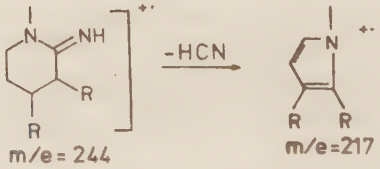
1. keine gesättigten CH-Valenzschwingungen (2900-3000 cm^{-1})
2. eine für α-β ungesättigte Imine charakteristische C=C-Valenzschwingung bei 1650 cm^{-1}

aufweist. Die Absorptionsfrequenz der NH-Valenzschwingung ist wegen des zweiten Amidin-Stickstoffs erniedrigt und erscheint im Bereich der ungesättigten CH-Valenzschwingung.

Der M^+ des Massenspektrums entspricht mit m/e=244 der Formel $C_{17}H_{12}N_2$. Die Primärabspaltung von m/e=217 weist auf das Fragment HCN (27) hin. Massenspektrenstudien[44,45] am Beispiel des 2-Amino-pyrimidins zeigen, daß eine HCN-Abspaltung im vorliegenden System 19 durchaus erwartet werden kann:

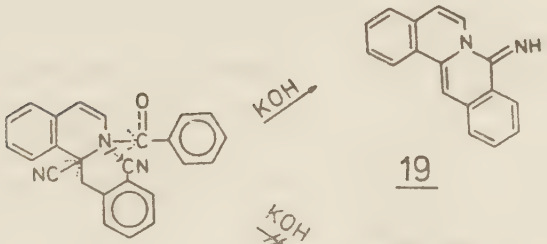
a ⇌ b

Betrachtet man die untere Hälfte des rechten Moleküls b, so entspricht sie der Amidin-Struktur von 19.

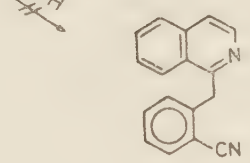


Die CHN-Analyse bestätigt die Verbindung: Sie enthält nur C,H und N, keinen Sauerstoff.

Es hat somit folgende Reaktion unter Bildung des 8H-8-imino-dibenzo[a,g]chinolizins 19 stattgefunden:



19



10n

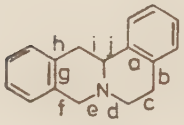
18n

Begünstigt wurde dieser Reaktionsschritt

1. durch die sterisch günstige Anordnung, d.h. die räumliche Nähe der CN-Gruppe in o-Stellung des Benzolringes zum Stickstoff des Heterocyclus
2. durch die damit verbundene Möglichkeit der Ausbildung eines stabilen und energetisch günstigen 6-Ringes.

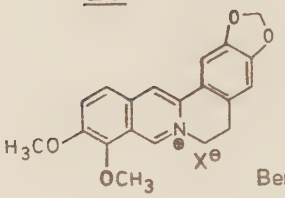
Chinolizine kommen als Alkaloide u.a. in Pflanzen der Familie der Berberidaceen vor und finden wie z.B. das Tetrahydroberberin 20 oder das Berberin 21 auch thera-

peutische Anwendung[46].



5.6.13.13a - Tetrahydro - 8H - dibenzo - [a,g] chinolizin

20



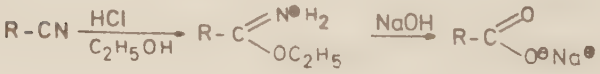
Berberin

21

2.2.1.3.2. 1(Carboxybenzyl)-isochinoline 18q,18r durch Hydrolyse der Nitrile 18o,18p

Für die Umwandlung von Nitrilen in die entsprechenden Carbonsäuren stehen verschiedene Methoden zur Auswahl.

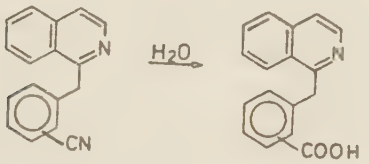
a) Einleiten gasförmigen Chlorwasserstoffs in die alkoholische Lösung des Nitrils[47]; das hierbei entstehende Imido-äthylester-hydrochlorid wird anschließend durch Natronlauge verseift:



b) Einwirkung wässriger Natronlauge auf die ethanolische Lösung des Nitrils.

Mehrere Versuche, die Verbindungen 18q,r auf dem Wege a) zu synthetisieren, scheiterten.

Die Herstellung gelang schließlich nach Methode b) durch alkalische Hydrolyse der Nitrile 18o,p:

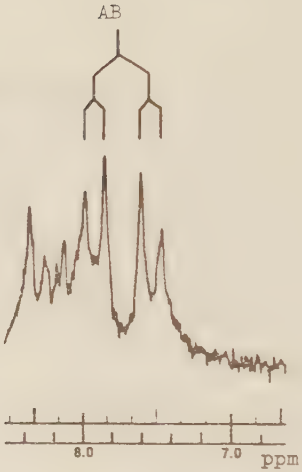


18o,p 18q,r

18o: m-CN
18p: p-CN
18q: m-COOH
18r: p-COOH

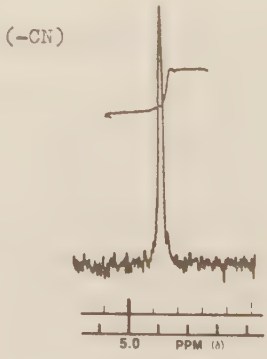
Die ^{1}H-NMR-Spektren bestätigen die Verbindungen 18q,r, z.B. zeigt 18r in DMSO einen austauschbaren Peak im für aromatische Carbonsäuren typischen Bereich (9.62 ppm), dessen Integration jedoch größer ist als es einem Proton der COOH-Gruppe entspricht. Das ist darauf zurückzuführen, daß DMSO meist Spuren von Wasser enthält, das mit dem Proton der Carboxylgruppe einen gemeinsamen Peak ergibt, der bei wechselnden ppm-Werten erscheinen kann.

Deutlich ist auch das AB-System des p-substituierten Aromaten zu erkennen (7.67 ppm):



Die Methylengruppe in 18r zeigt gegenüber 18p eine leichte Tieffeldverschiebung, die auf den stärkeren -M-Effekt der Carboxy-Gruppe im Vergleich zum Nitril zurückzuführen ist:

5.02 ppm



4.80 ppm

Im IR-Spektrum läßt sich die Carbonylbande bei 1690 cm^{-1} gut zuordnen:

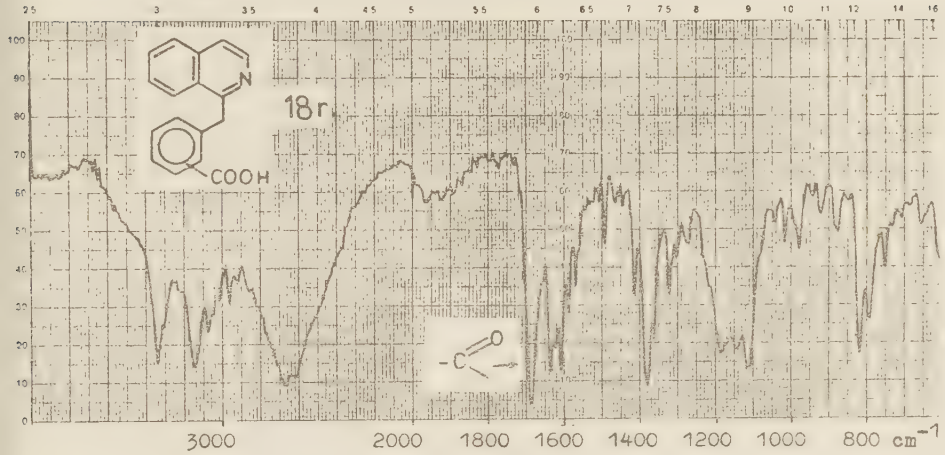


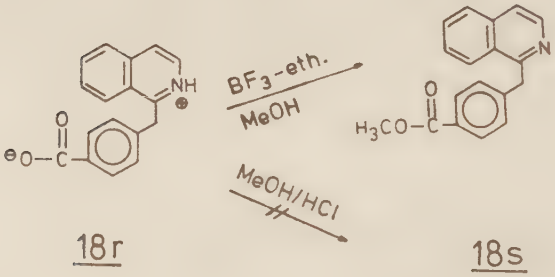
Abb. 3: IR-Spektrum von 18p

Das Massenspektrum zeigt als charakteristisches Fragment die Primärabspaltung $M^+ - 45$ (COOH).

.2.1.3.3. 1(4-Carboxymethyl-benzyl)-isochinolin 18s durch Veresterung von 18r

Schwierigkeiten bereitete auch die Herstellung von 18s. Versuche, die Carbonsäure 18r mit methanolischer

Salzsäure zu verestern[48], schlugen fehl. Auch die von H.Meyer[49] angewandte Methode, Carbonsäuren in konzentrierter Schwefelsäure zu lösen und mit einem Überschuß an Methanol zu versetzen, versagte. Der von Pinner[50] vorgeschlagene Weg, ausgehend vom Nitril durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas in die methanolische Lösung und anschließende Hydrolyse zum Ester zu gelangen, schlug ebenfalls fehl.
Es ist anzunehmen, daß 18r als Betain vorliegt und somit den Angriff des Nukleophils (Alkohol) erschwert.



18r 18s

Erfolg brachte schließlich der Einsatz von Bortrifluorid-etherat, das von mehreren Autoren[51-53] als ein sehr effizienter Katalysator für Veresterungen zahlreicher, schwer zu veresternder Carbonsäuren eingesetzt worden ist. Dabei wird die Carbonsäure 18r mit drei Moläquivalenten Bortrifluorid-etherat und

einem Überschuß an Methanol unter Rückfluß erhitzt und durch Überschichten mit Petrolether zum Auskristallisieren gebracht.

Die erfolgreich verlaufene Veresterung bestätigt das ^{1}H-NMR-Spektrum, in dem kein austauschbares Proton mehr nachzuweisen ist. Auch die Methylgruppe des Esters ist genau zuzuordnen (3.83 ppm):

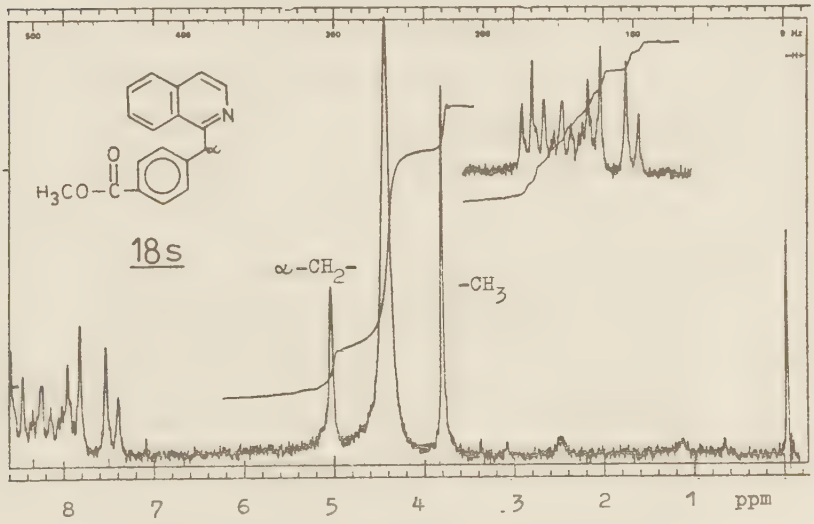


Abb.4: ^{1}H-NMR-Spektrum von 18s

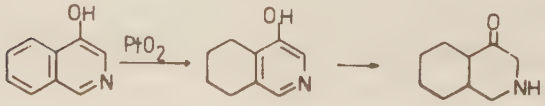
Das Massenspektrum weist den zutreffenden Molekülpeak von m/e=277 auf, ferner ist die Abspaltung eines Carboxylrestes (59) erkennbar.

2.3. 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinoline 22 durch selektive Hydrierung der 1-Benzylisochinoline 18

Die Resultate der Untersuchungen von Vierhapper und Eliel[26] (siehe 1. II.4.) führten zu der Annahme, daß die Selektivität katalytischer Hydrierungen von Chinolinen bzw. Isochinolin zu den entsprechenden 5.6.7.8-Tetrahydroverbindungen von folgenden Faktoren abhängig ist:[54]

1. Verwendung von Adamskatalysator (PtO_2)
2. von der Acidität des Milieus (Anwesenheit starker Säuren)
3. Substituenteneinfluß:

   Substituenten im Pyridinring verschieben das Verhältnis zugunsten einer bevorzugten Hydrierung des Benzolringes im Isochinolin[21]. Eine besonders krasse Umkehr des Verhältnisses der Hydriergeschwindigkeit von Pyridin- und Benzolring wird durch Elektronendonatorgruppen in 1,3 oder 4-Stellung bewirkt[55], allerdings können bei längerer Reaktionszeit die Decahydroisomeren entstehen:



2.3.1. Hydrierungen mit Adamskatalysator/TFE

2.3.1.1. Normaldruck, 21°C

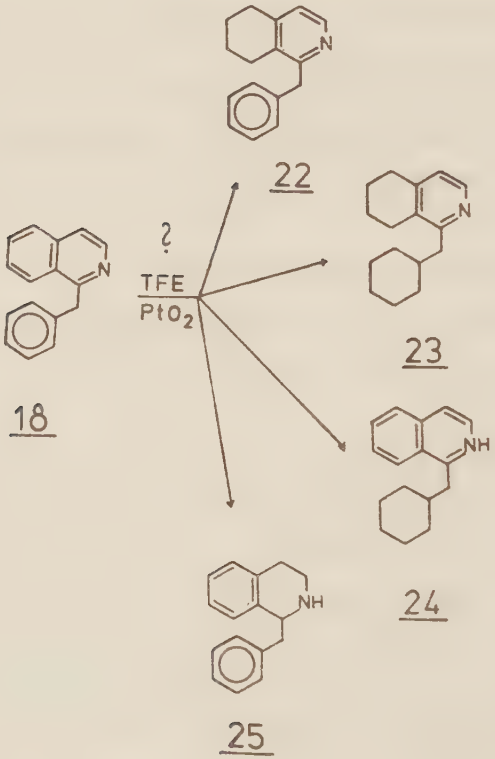
Unsere Versuche wurden zunächst unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse vorgenommen. Die Hydrierung erfolgte in stark saurem Milieu (PtO_2/TFE), der Isochinolinring war in 1-Stellung mit unsubstituiertem bzw. substituierten Benzylresten verknüpft.

I. Möglichkeiten des Reaktionsverlaufes

Der Einfluß dieses zusätzlichen aromatischen Systems konnte sich entscheidend auf den Hydrierverlauf auswirken:

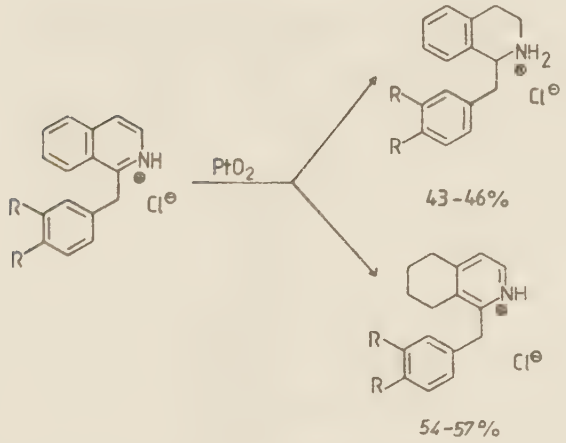
1. Die Hydrierung erfolgt im ankondensierten Benzolring unter Bildung des gewünschten 5.6.7.8-Tetrahydroisochinolins 22.
2. Der Aromat in 1-Stellung des Isochinolins tritt in Konkurrenz zum ankondensierten Benzolring und wird gleichzeitig mit diesem unter Bildung von 1-Cyclohexyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 23 abgesättigt.
3. Es erfolgt eine bevorzugte Absättigung des Benzylaromaten unter Bildung von 24. Verstärkt wäre dies bei Anwesenheit elektronenziehender Gruppen im Benzylrest (18s: $-CO_2CH_3$) zu erwarten.

4. Die Hydrierung erfolgt im Pyridinring unter Bildung von 25:

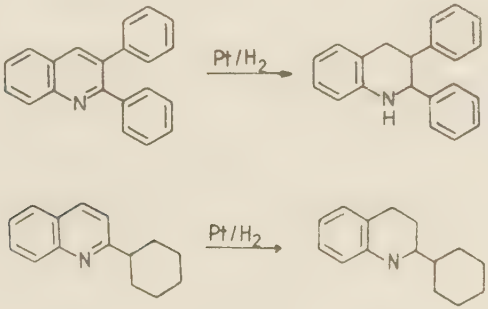


Versuche von J.Z.Ginos[27], 1-Benzyl-isochinoliniumiodid mit PtO_2 selektiv im ankondensierten Carbocyclus zu hydrieren führten ausschließlich zum 1.2.3.4-hy-

rierten Produkt, unter den gleichen Bedingungen ergab das Hydrochlorid ein Gemisch der im Benzol- bzw. im Pyridinkern hydrierten Verbindungen.



Auch aus 2.3-Diphenyl- oder 2-Cyclohexyl-chinolin bilden sich laut Literaturangaben[56,57] über kolloidem Platin 2.3-Diphenyl- bzw. 2-Cyclohexyl-1.2.3.4-tetrahydrochinolin:



II. Versuchsbedingungen

Um eine Reproduzierbarkeit der eigenen Versuche zu gewährleisten, wurden folgende Parameter konstant gehalten:

1. Eingesetzte Menge der Ausgangsprodukte 18 (5 mmol)
2. Eingesetzte Menge an Adamskatalysator (80mg)
3. Lösungsmittel (TFE) und Lösungsmittelmenge (10 ml)
4. Temperatur (21°C)
5. Druck (Normaldruck)
6. Rührgeschwindigkeit

Der Katalysator wurde nach Literaturangaben[58] selbst hergestellt und vor Versuchsbeginn bis zur Beendigung der H_2-Aufnahme vorhydriert (Dauer ca. 2 Std.).

Die Hydrierung erfolgte

1. In der Grewe-Halbmikroapparatur
   Wie es sich herausstellte, war diese Apparatur für Hydrierungen mit TFE nicht optimal geeignet. Unbefriedigend waren
   a) der Durchmischungsgrad, der sich in langen Hydrierzeiten äußerte,
   b) die Unbeständigkeit des zur Durchmischung eingesetzten Eisenbügels mit Silberüberzug gegenüber

der Säure. Eine partielle Ablösung der Silberauflage und die damit verbundene Freisetzung von Eisen- und Silberionen bewirkte eine allmähliche Vergiftung des Katalysators und damit ebenfalls eine Verlängerung der Hydrierzeit.

2. Eine von uns eigens für diese Zwecke konstruierte Hydrierapparatur beseitigte diese Mängel (s. Abb.):

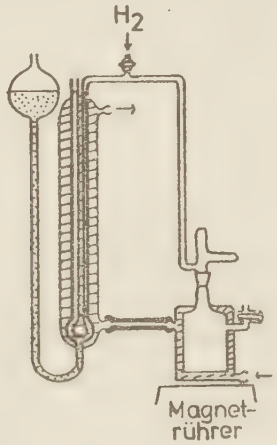
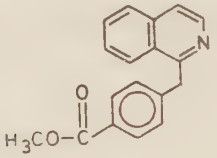


Abb.5: Hydrierapparatur für Normaldruckhydrierungen

a) Die Durchmischung erfolgte mit Hilfe eines Magnetrührers,
b) der dazu verwendete Rührfisch ist aus Teflon und somit inert gegenüber aggressiven Lösungsmitteln.

Diese Konstruktion ermöglichte es mir, die Versuche aufs genaueste zu reproduzieren und die Hydrierzeiten wesentlich zu verkürzen. Am auffälligsten zeigt sich dies am Beispiel der Hydrierung von 1(4-Carboxymethyl-benzyl)-isochinolin 18s:



18s

Während in der Grewe-Apparatur die Hydrierzeit 131.5 Std. betrug, verkürzte sie sich bei der Verwendung der thermostatisierten Glasapparatur mit Magnetrührer auf 5 Stunden.

III. Kontrolle des Versuchsverlaufes

a) Berechnung der Wasserstoffaufnahme

Zur Bildung der erwünschten Produkte 22 müßten die Verbindungen 18 zwei Moläquivalente Wasserstoff aufnehmen:

Der bei einer Temperatur von 21°C zur Absättigung von zwei Doppelbindungen erforderliche

H_2-Verbrauch errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{ml } H_2 = \frac{22.4 \text{ x Anzahl der DB x Mol x } 1000 \text{ x } T[K]}{T_o[K]}$$

Bezogen auf die von mir eingesetzte Menge an Ausgangsverbindung 18 (5 mmol) ergibt sich daraus eine theoretische H_2-Aufnahme von 241.2 ml.

b) Aufzeichnung von Hydrierkurven

Der Verlauf der Hydrierung wurde in einem Diagramm festgehalten, das den H_2-Verbrauch pro Zeiteinheit erkennen läßt. Solche Hydrierkurven, denen man bei ausreichender Meßgenauigkeit Aufschlüsse über die Reaktionskinetik entnehmen kann, sind aus praktischen Erwägungen wertvoll, weil sie schon in einem frühen Stadium die zu erwartende Mindesthydrierzeit erkennen lassen. Das Einsetzen von Folgereaktionen wäre an einem Knick im aufsteigenden Ast der Kurve erkennbar. Auch Unregelmäßigkeiten wie das Nachlassen der Aktivität des Katalysators, auftretende Undichtigkeit in der Apparatur u.ä. machen sich durch Abweichungen der Hydrierkurve von dem durch Extrapolation erhaltenen Verlauf erkennbar.

Bei allen Verbindungen konnte während der ersten fünf Minuten eine sehr rasche H_2-Aufnahme beobachtet werden, die sich im steilen Ansteigen der Hydrierkurve äußert. Anschließend nimmt die Hydriergeschwindigkeit ab, die Steigung der Kurve wird geringer und flacht schließlich stark ab. Die Hydrierungen wurden schließlich nach Aufnahme der berechneten zwei Moläquivalente Wasserstoff abgebrochen.

IV. Ergebnisse

1. Hydriergeschwindigkeiten

Meine Versuche lieferten bezüglich der Hydriergeschwindigkeiten folgende Resultate:

A. Monosubstituierte Verbindungen:

α. p-ständige Substituenten:

Die Hydriergeschwindigkeit nimmt vom $p\text{-}OCH_3 > p\text{-}CH_3 > p\text{-}COOCH_3$ zu, die Hydrierzeit in umgekehrter Reihenfolge ab:

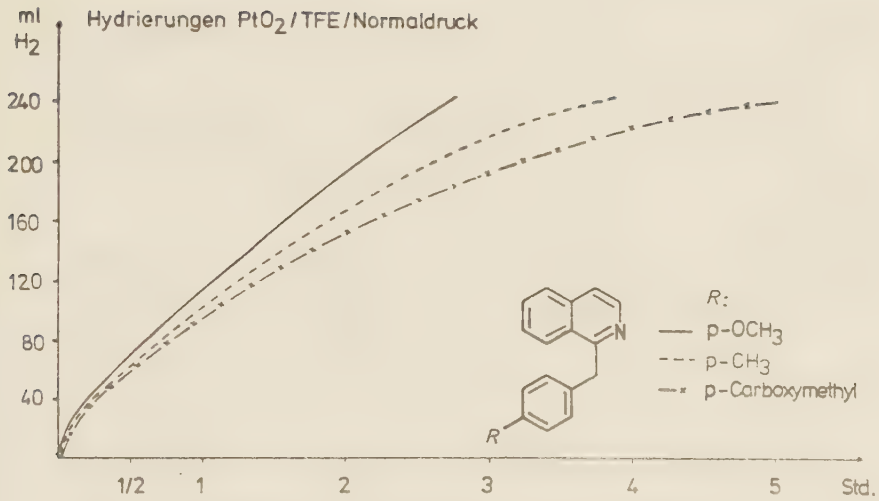


Abb.5: Hydrierkurven von 18d,l,s

β. o-ständige Substituenten:

Innerhalb dieser Gruppe ist eine Zunahme der Hydriergeschwindigkeit vom o-OCH_3- (18b) zum o-CH_3-(18i) substituierten Produkt festzustellen. Insgesamt sind die Hydrierzeiten gegenüber den vergleichbaren p-substituierten Verbindungen jedoch verlängert:

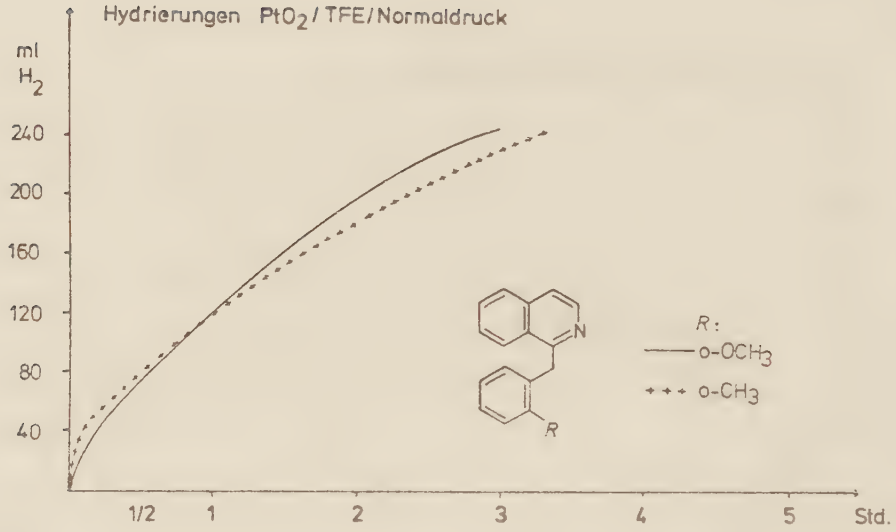


Abb.6: Hydrierkurven von 18b,i

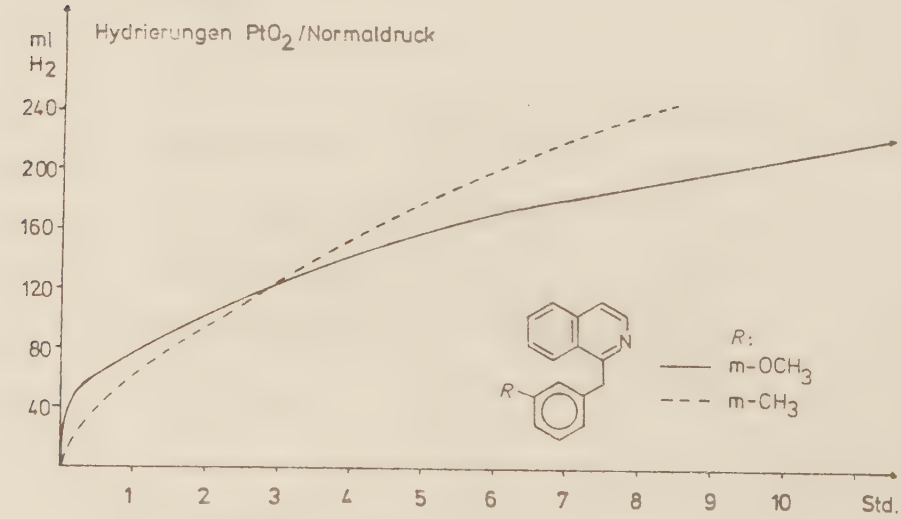


Abb.7: Hydrierkurven von 18c,k

γ. m-ständige Substituenten: (Abb.7)

Die Abnahme der Hydriergeschwindigkeit der Verbindung 18k (m-CH_3) gegenüber 18c (m-OCH_3) ist in diesem Fall besonders deutlich.

Möglicherweise ist infolge der mesomeren (OCH_3, $COOCH_3$) oder induktiven Effekte (CH_3) der Substituenten im Benzylrest auf die Methylengruppe in 1-Stellung eine Verstärkung des Hyperkonjugationseffektes dieser Gruppe auf den π-Mangel-Heterocyclus gegeben. Die daraus u.U. resultierende Verstärkung der Elektronendichte im Pyridinring könnte in Kombination mit sterischen Effekten eine Beeinflussung der Hydriergeschwindigkeit verursachen.

B. Mehrfach substituierte Verbindungen:

Wie aus Abb.8 ersichtlich ist, nimmt die Hydriergeschwindigkeit in folgender Reihenfolge ab:
3'.4'.5'-Trimethoxy-›3'.5'-Dimethoxy-›3'.4'-Dimethoxy-›
2'.5'-Dimethyl-›3'.4'-Methylendioxy-benzylisochinolin
Regelmäßigkeiten sind nicht definitiv abzuleiten, da sich die vermehrten sterischen und elektronischen Einflüsse gegenseitig sowohl verstärken als auch verringern können.

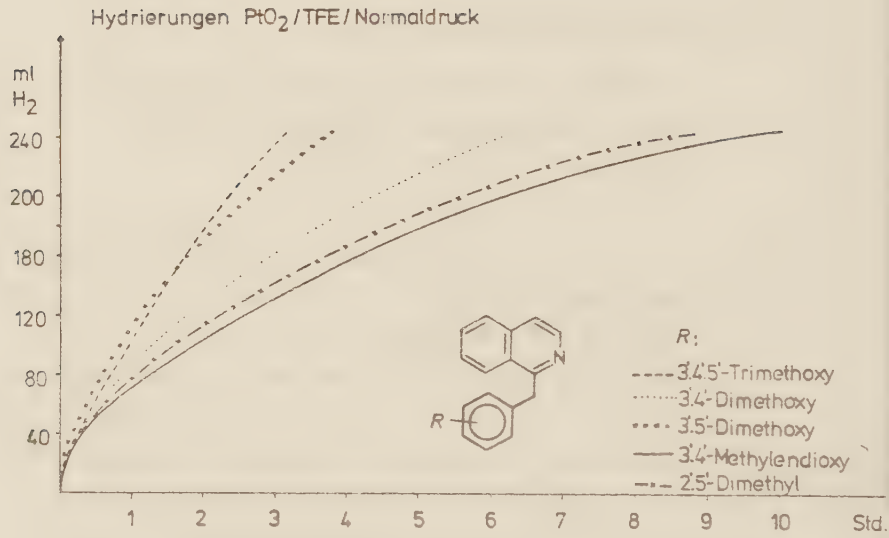


Abb.8: Hydrierkurven von 18e,f,g,h,m

2. Struktur der Hydrierungsprodukte

Bei alleiniger Hydrierung des ankondensierten Benzolringes unter Bildung der 5.6.7.8-Tetrahydroverbindungen 22 sollten die ^{1}H-NMR-Spektren einige Charakteristika zeigen. Tatsächlich konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

1. Aliphatenbereich (Abb.9):

a) Zwei Multipletts von je vier Protonen im Be-

reich von 3.30-2.34 ppm und 2.10-1.17 ppm, die den Protonen an C-5/C-8 bzw. C-6/C-7 zugeordnet werden können.

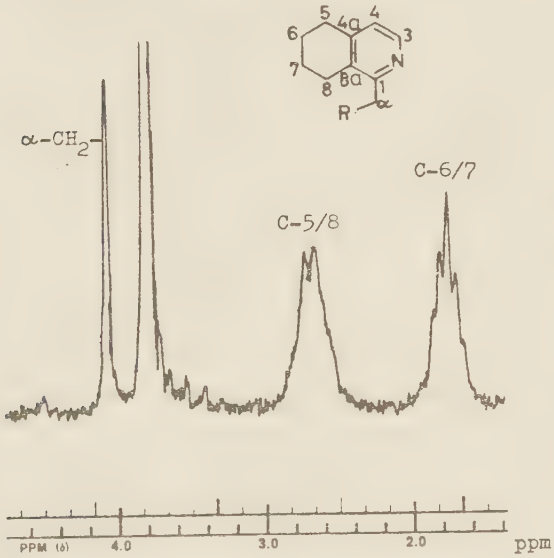


Abb.9: ^{1}H-NMR-Spektrum von 22g (Ausschnitt)

b) das Signal der Methylengruppe α im gleichen ppm-Bereich wie bei den nicht hydrierten Produkten. Eine Hydrierung sowohl des Pyridinringes als auch des Benzylrestes sollte eine Verschiebung des Signals um ca. 1 ppm ins höhere Feld bewirken.

2. Aromatenbereich: (Abb.10)

a) Die eindeutig zuzuordnenden Dubletts der Protonen an C-3 und C-4, die gegen eine Hydrierung des Pyridinringes sprechen.

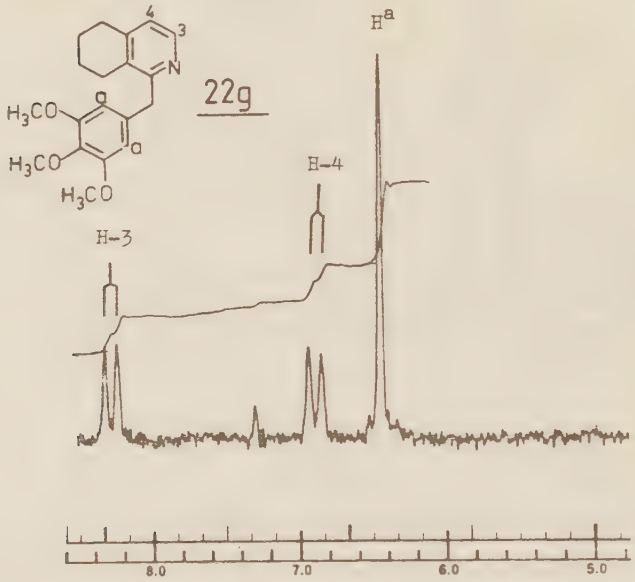
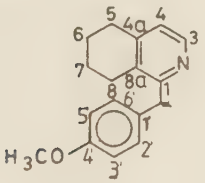


Abb.10: ^{1}H-NMR-Spektrum von 22g (Ausschnitt)

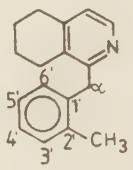
b) Ein D_2O-Austausch ist nicht erkennbar.

c) Das Auftreten weiterer Peaks im Aromatenbereich, die wegen ihres Aufspaltungsmusters den Benzylprotonen zugeordnet werden können.

Charakteristisch ist auch das ^{13}C-NMR-Spektrum. Dies wird am Beispiel der Verbindungen 22d und 22i deutlich:



22d

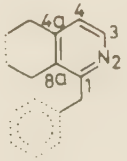


22i

Im Aliphatenbereich treten bei beiden Verbindungen fünf Tripletts für die C-Atome 5,6,7,8 und α auf. Die Nachbarschaft von zwei aromatischen Systemen läßt das C-Atom α im tiefsten Feld erscheinen. Das C-Atom der p-OCH_3- bzw. der o-CH_3-Gruppe tritt jeweils als Quartett auf.

Berechnet man die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome im Pyridinring, so kommt man über eine einfache Modellsubstanz auf folgende Werte:

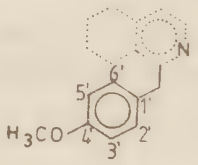
Modellsubstanz:



Tab.6:

C-Atom	Grund-wert	Alkylsubstituent am C	α	β	γ	δ	ber.	gef. 22d	gef. 22i	Aufsp.
1	149.8	13.6	-0.4	-0.1	-	-	162.9	158.2	158.2	s
3	149.8	-	-	-0.1	-2.7	-0.7	146.3	144.8	144.9	d
4	123.6	-	-0.4	-0.4	-2.9	-	119.9	121.8	109.7	d
4a	135.7	13.6	-0.6	-0.4	-	-	148.9	145.8	136.8	s
8a	123.6	15.5	-1.8 -0.4	-	-	-	136.9	130.3	127.3	s

Trotz Vernachlässigung sterischer Faktoren ist eine befriedigende Übereistimmung der berechneten mit den gefundenen Werten erkennbar. Auch die chemischen Verschiebungen der sp^2-hybridisierten C-Atome des Benzylrestes konnten anhand folgender Modellsubstanz abgeschätzt werden:



22d

Grundwert: 128.5

Nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die berechneten und gefundenen Werte für 22d:

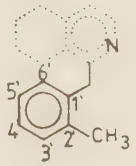
Grundwert: 128.5

Tab.7:

C-Atom	OCH_3	CH_2CH_3	ber.	gef.	Aufsp.
1'	-13.6	15.7	130.6	130.5	s
2'/6'	0.9	-0.6	128.8	128.9	d
3'/5'	-14.7	-0.1	113.7	113.2	d
4'	30.2	-2.8	155.9	157.4	s

Die chemischen Verschiebungen der C-Atome 2 und 6, sowie 3 und 5 fallen aufgrund der p-Substitution des Benzolringes und der daraus resultierenden Gleichartigkeit der chemischen Umgebung zusammen.

Modellsubstanz für 22i:



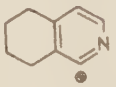
22i

Grundwert: 128.5

Tab.8:

C-Atom	CH_3	CH_2CH_3	ber.	gef.	Aufsp.
1'	0.6	15.7	144.8	146.3	s
2'	9.3	-0.6	137.2	130.8	s
3'	0.6	-0.1	129.9	126.7	d
4'	0	-2.8	125.7	121.8	d
5'	-3.1	-0.1	125.3	119.8	d
6'	0	-0.6	127.9	126.5	d

Strukturbeweisend sind auch die Massenspektren, die bei allen Hydrierungsprodukten 22 den charakteristischen Peak m/e=132 zeigen. Er stammt von folgendem Fragment-Ion:



m/e=132

Die im Vergleich zu dem charakteristischen Fragment-Ion der Substanzen 18 um 4 Einheiten erhöhte Massenzahl (128 → 132) spricht für die Anlagerung von zwei Moläquivalenten Wasserstoff während der Hydrierung, somit für die 5.6.7.8-Tetrahydrostruktur 22.

Durch die Absättigung des ankondensierten Benzolringes mit Wasserstoff verkürzt sich das konjugierte System im Isochinolin-Grundgerüst, was eine hypsochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima im UV-Spektrum zur Folge haben sollte. Eine solche Verschiebung um ca. 10 nm konnte in den Hydrierungsprodukten wie z.B. in 22h tatsächlich beobachtet werden:

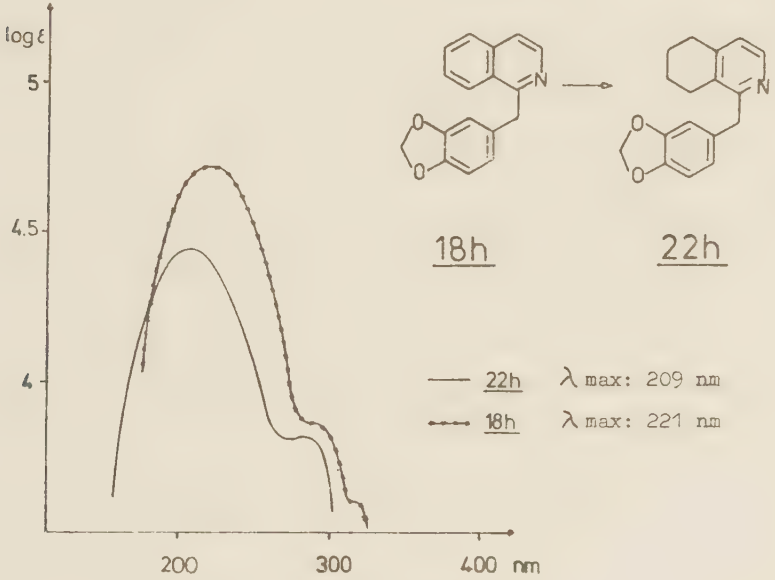
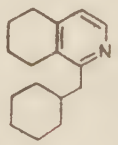


Abb.11: UV-Spektrum von 18h, 22h (MeOH)

Anhand aller Spektrendaten konnte somit eindeutig bewiesen werden, daß bei der Hydrierung von substituier-

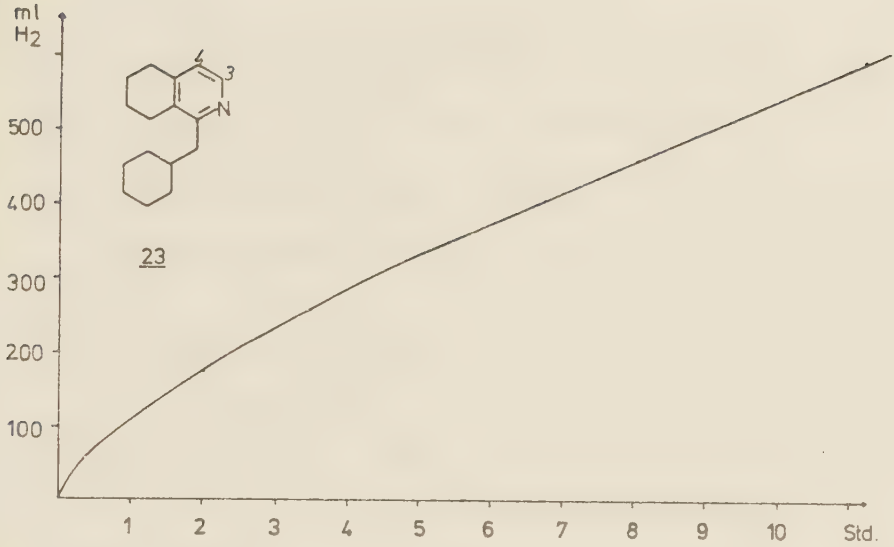
ten 1-Benzylisochinolinen mit PtO_2/TFE bei Normaldruck und Raumtemperatur selektiv der ankondensierte Carbocyclus unter Bildung der 5.6.7.8-Tetrahydroisochinoline 22 abgesättigt wird. Die Verbindungen 22 wurden als gelbe Öle (22c,k,l,m,s)oder in Form farbloser Kristalle in praktisch quantitativer Ausbeute isoliert.

Einen abweichenden Verlauf der Hydrierung konnten wir nur beim unsubstituierten Benzylisochinolin 18a feststellen. Hier war mit einer Überhydrierung zu rechnen, da nach Aufnahme von zwei Moläquivalenten Wasserstoff dünnschichtchromatographisch noch beachtliche Mengen an Ausgangsstoff nachzuweisen waren. Erst nach Aufnahme von 5 Moläquivalenten Wasserstoff war auf DC nur noch ein Fleck erkennbar, der als 1(Cyclohexylmethyl)-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 23 identifiziert wurde.



23

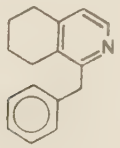
Die Hydrierkurve (Abb.12) verdeutlicht die Reaktionskinetik:
Ihre kontinuierliche Steigung zeigt, daß die Hydrierung der beiden Benzolringe mit gleicher Geschwindigkeit erfolgt:



23

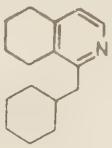
Abb.12: Hydrierkurve von 23 (PtO_2/TFE, Normaldruck)

Das Massenspektrum bestätigt die Überhydrierung: Es zeigt einen um 6 Masseneinheiten höheren Molekülpeak als Verbindungen der Struktur 22, gleichbedeutend mit der Aufnahme von 3 zusätzlichen Moläquivalenten Wasserstoff.



m/e=253

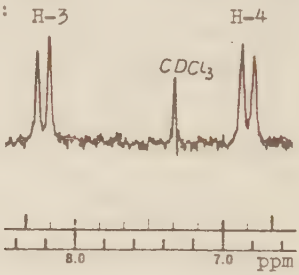
22a



m/e = 259

23

Im ^{1}H-NMR-Spektrum sind im Aromatenbereich nur die beiden Protonen des Heteroaromaten als Dubletts bei 8.28 und 6.81 ppm erkennbar:



Die Methylengruppe des ursprünglichen Benzylrestes ist nur noch einem aromatischen System benachbart und erfährt im Vergleich zu 18a eine Hochfeldverschiebung. Die Integration im Aliphatenbereich entspricht den erwarteten 21 Protonen.

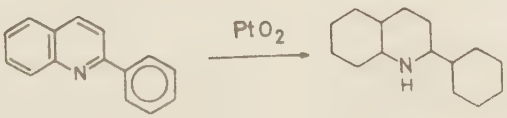
Für die Struktur 23 spricht auch das ^{13}C-NMR-Spektrum: Die 5 Peaks im Aromatenbereich sind den 5 C-Atomen des Pyridinringes zuzuordnen. Das Aufspaltungsmuster des Off-resonance-Spektrums, sowie die chemischen Verschiebungen liegen in guter Übereinstimmung mit den Werten aus Tab.6 (S.62) und bestätigen so den Pyridinring als einziges intaktes aromatisches System.

Das Ergebnis unserer Hydrierungen von 1-Benzylisochinolinen 18 mit PtO_2/TFE, Normaldruck, Raumtemperatur

läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:
Bei allen substituierten 1-Benzylisochinolinen 18b-m, 18s tritt die Hydrierung mit besten Ausbeuten selektiv im ankondensierten Benzolkern ein, unter Bildung der 5.6.7.8-Tetrahydroisochinoline 22b-m, 22s. Hinweise auf Nebenprodukte ergaben sich nicht. Beim unsubstituierten 1-Benzylisochinolin 18a werden beide Carbocyclen mit gleicher Geschwindigkeit abgesättigt.
Allein eine Substitution verhindert dessen Hydrierung, Substituenten 1. und 2.Ordnung zeigen dabei die gleiche Wirkung. Es scheinen demnach in erster Linie sterische Faktoren für den Hydrierverlauf verantwortlich zu sein.

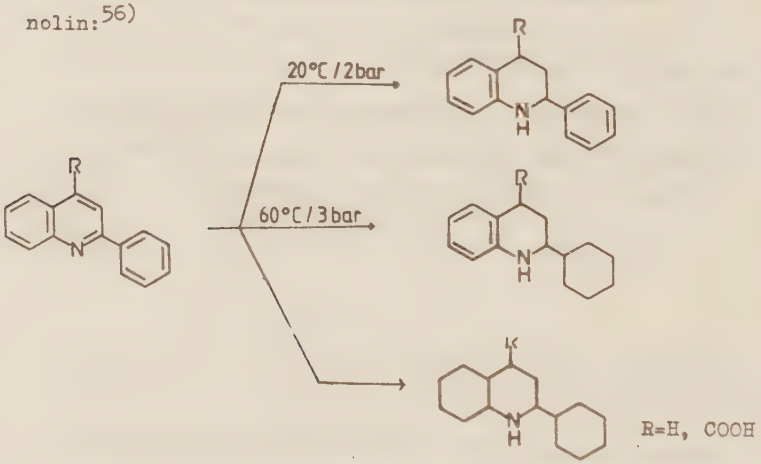
2.3.1.2. Anfangsdruck 3 bar, 21°C

Versuche selektiver Hydrierungen am 2-Phenyl-chinolin mit PtO_2 hatten gezeigt, daß der in der 2-Position befindliche Benzolring zusammen mit dem Chinolinaromaten zum 2-Cyclohexyl-decahydrochinolin abgesättigt wird:[59)]



Arbeitet man jedoch mit abgestuftem Druck und Temperatur, läßt sich die Substanz in drei Stufen hydrieren:

Bei 20°C/2 bar erhält man das 2-Phenyl-1.2.3.4-tetrahydrochinolin, bei 60°C/3 bar das 2-Cyclohexyl-1.2.3.4-tetrahydrochinolin und bei Verwendung größerer Katalysatormengen das 2-Cyclohexyl-decahydrochinolin:[56)]



Analog lassen sich die 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäuren hydrieren[56)]. In diesen Fällen wird also der in 2-Position befindliche Benzolring selektiv vor dem ankondensierten Benzolring abgesättigt.

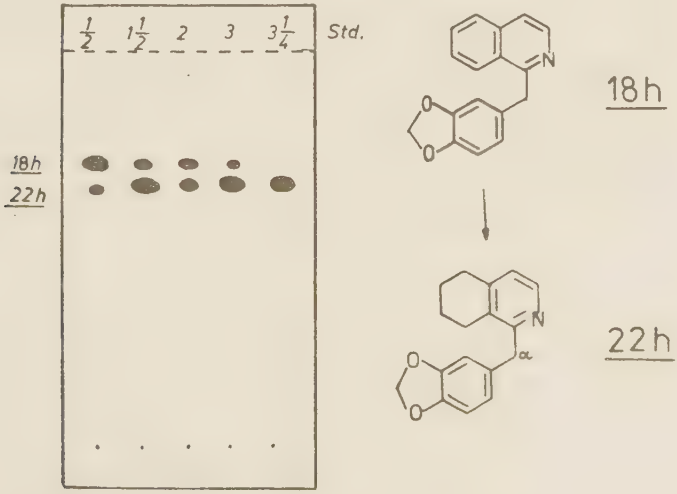
Eventuell auftretende Selektivitätsunterschiede, die durch Anlegen verschiedener Drucke bewirkt werden

können, sollten auch an meinen Verbindungen 18 untersucht werden:

I. Versuchsbedingungen und -verlauf

Unter Beibehaltung der übrigen Parameter erhöhte ich den Wasserstoff-Druck auf 3 bar. Als Reaktionsgefäß diente ein Druckgefäß aus Glas mit Magnetrührer.

Der Verlauf, sowie das Ende der Hydrierung wurden dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Die Reaktion wurde hierfür jeweils in bestimmten Zeitabständen kurz unterbrochen. Am Beispiel der Hydrierung der Verbindung 18h zu 22h soll der Reaktionsverlauf veranschaulicht werden. Die Hydrierzeit betrug dreieinviertel Stunden:



Wie aus der Abbildung deutlich zu ersehen ist, hat sich nach zwei Stunden ca. die Hälfte des Ausgangsproduktes umgesetzt, nach weiteren eineinviertel Stunden liegt nur noch Endprodukt vor.

II. Ergebnisse

1. Hydriergeschwindigkeiten

Mit steigendem Druck wird die Wasserstoffkonzentration an der Katalysatoroberfläche größer und die Hydriergeschwindigkeit steigt solange an, bis andere Faktoren , beispielsweise Nachschub des Substrats, eine Grenze setzen.

So konnten die Hydrierzeiten aller Verbindungen 18 erwartungsgemäß durch Anlegen eines Drucks weiter verkürzt werden.

2. Struktur der Hydrierungsprodukte

Alle Verbindungen 18 lieferten die 5.6.7.8-Tetrahydroisochinoline 22 in quantitativer Ausbeute. Hinweise auf Nebenprodukte ergaben sich nicht. Bemerkenswert ist, daß auch die unsubstituierte Verbindung 18a bei erhöhtem Druck wider Erwarten nur im ankondensierten Benzolring abgesättigt wurde: Der Aromat des Benzylrestes blieb intakt, was ich anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums beweisen konnte:

Abb.13: ^{1}H-NMR-Spektrum von 22a

Im Gegensatz zu 23 tritt bei 22a ein zusätzlicher Peak für den Benzylrest auf. Auch das Integrationsverhältnis von Aromaten zu Aliphaten (7:10) bestätigen die Entstehung der Struktur 22a.

Abb.14 zeigt als Vergleich das Spektrum der 1-Cyclohexylverbindung 23:

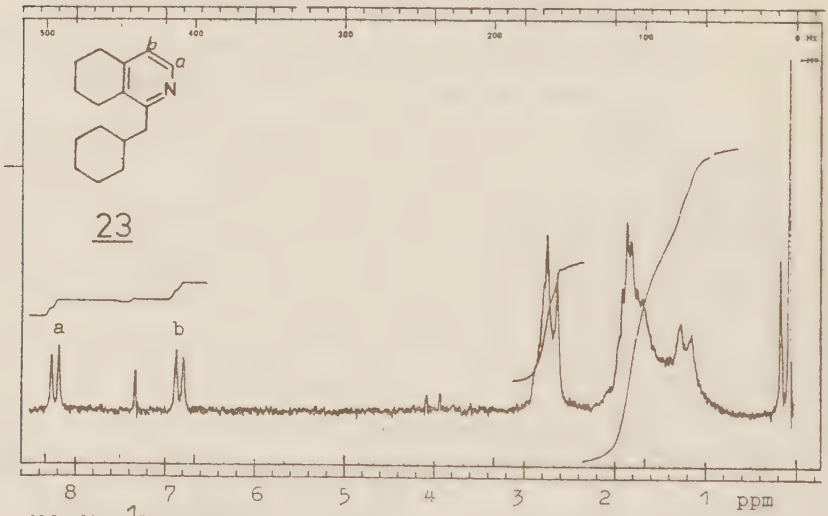
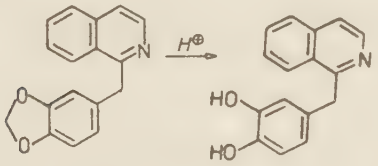


Abb.14: ^{1}H-NMR-Spektrum von 23

Besonderes Augenmerk legten wir auch auf das Ergebnis der Hydrierung der sauerstoffhaltigen Verbindung 18h,

die mit einer Methylendioxygruppe substituiert ist. Als Acetal kann sie potentiell von starken Säuren wie Trifluoressigsäure gespalten werden:



18h

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt jedoch völlige Übereinstimmung in Integration und Aufspaltungsmuster mit dem Spektrum der Normaldruckhydrierung:

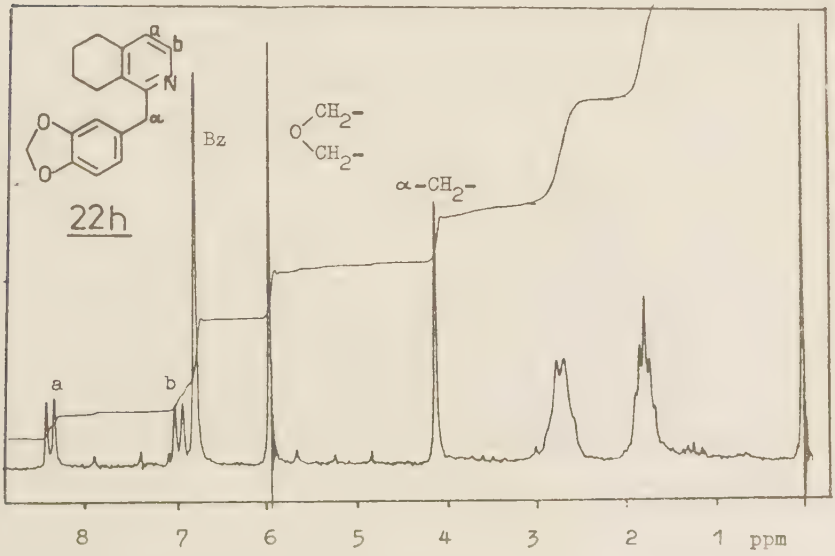
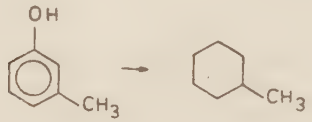


Abb.15: ^{1}H-NMR-Spektrum von 22h

Die beiden Protonen der Methylendioxygruppe erscheinen als Singulett bei 5.81 ppm. Das Auftreten dieses Signals in so tiefem Feld, d.h. bereits im Aromatenbereich wird durch die beiden benachbarten Sauerstoffatome bewirkt. Die drei aromatischen Protonen des Benzylrestes geben ein Singulett bei 6.70 ppm.

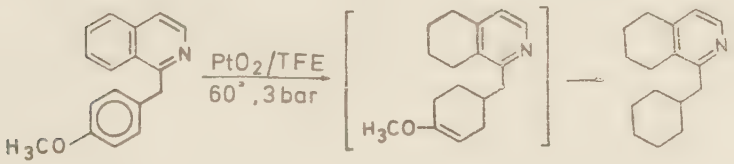
2.3.1.3. Anfangsdruck 3 bar, 60°C

Bei der Hydrierung von Kresolen und Phenolethern mit Platin kann u.U. hydrogenolytische C-O-Spaltung auftreten, die insbesondere bei Ethern mehrwertiger Phenole in den Vordergrund treten kann. Kresole können so zu Methylcyclohexanen hydriert werden:[60]



Allein durch Anlegen eines höhern Anfangsdrucks (3 bar) konnten derartige Reaktionen bei den von mir untersuchten Methoxy-Verbindungen 18b-g nicht nachgewiesen werden. Erst zusätzliche Temperaturerhöhung auf 60°C bewirk-

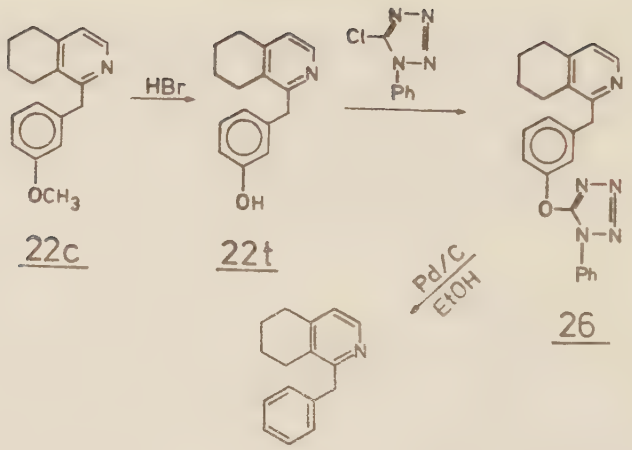
te bei der Hydrierung von 1(4-Methoxy-benzyl)-isochinolin 18d neben der Absättigung des ankondensierten Benzolringes auch eine hydrogenolytische Spaltung der C-O-Bindung und eine Hydrierung zum 1(Cyclohexyl-methyl)-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 23:



18d 23

2.3.1.4. 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22a durch Hydrogenolyse des Phenolethers 22c

Als chemischer Strukturbeweis für 22a erfolgte die Hydrogenolyse des 1(3-Methoxy-benzyl)-5.6.7.8-tetrahydroisochinolins 22c zum 1(3-Hydroxy-benzyl)-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22t[61], anschließende Verätherung mit Phenyl-tetrazolylchlorid zu 26 und Abspaltung des Oxy-tetrazolylrestes mit Pd/C unter Bildung von 22a:



22c 22t 26

22a

Die Spaltung des Alkyl-arylethers 22c erfolgte mit Bromwasserstoffsäure[62]. Die farblosen Kristalle von 22t können durch Sublimation gereinigt werden.

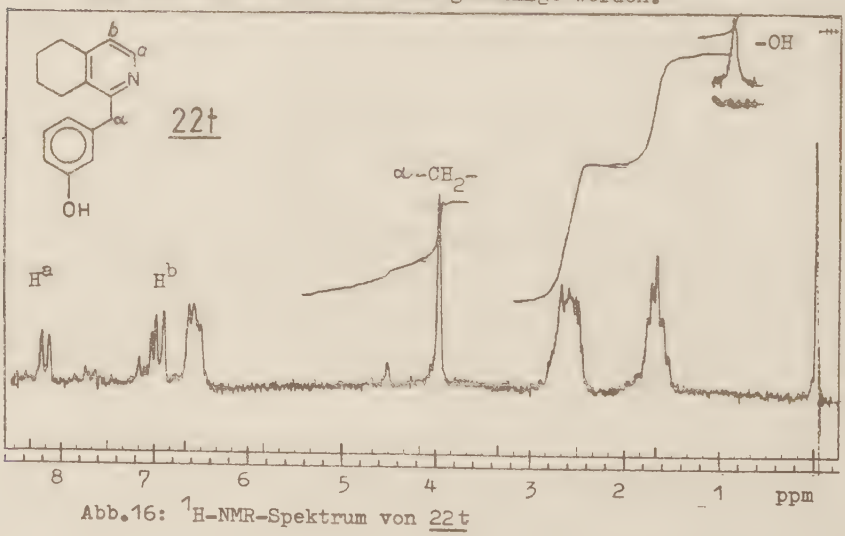


Abb.16: ^{1}H-NMR-Spektrum von 22t

Das ^{1}H-NMR-Spektrum bestätigt die Verbindung 22t (Abb.16): Im für Aryl-OH-Gruppen charakteristischen Bereich von 8-16 ppm erscheint ein verbreitertes, austauschbares Signal bei 9.87 ppm. Protonen der Methoxygruppe der Ausgangsverbindung 22c sind nicht mehr erkennbar.

Das Massenspektrum zeigt das charakteristische Fragment $M^+ - 17$ (Abspaltung von OH).

Der Ersatz der phenolischen OH-Gruppe durch Wasserstoff erfolgte nach der Methode von W.J.Musliner und J.W.Gates[63]: Im ersten Schritt wurde das Phenol 22t in den Phenyl-tetrazolylether 26 umgewandelt: Im ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 26 ist kein D_2O-austausch mehr erkennbar:

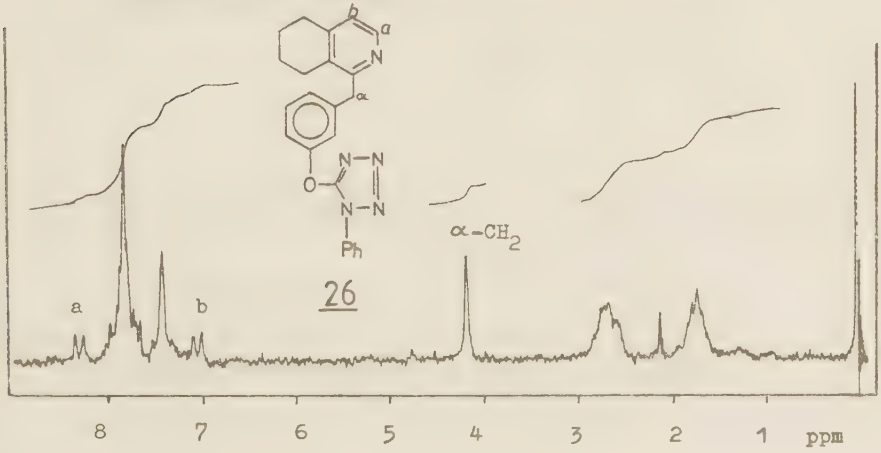
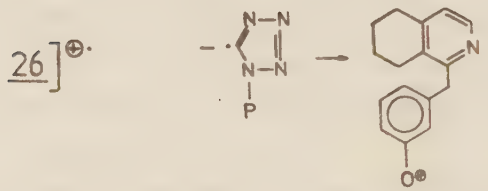


Abb.17: ^{1}H-NMR-Spektrum von 26

Das Massenspektrum weist folgende Fragmentierung auf:



m/e=145 m/e=238

Der Oxy-Tetrazolylrest kann unter äußerst milden Bedingungen (Normaldruck, 39°C) in neutralem Milieu vorzugsweise über Palladium wieder entfernt werden.

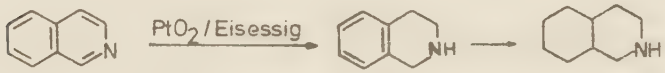
Die Wasserstoffaufnahme wurde an einer Bürette kontrolliert und betrug genau ein Moläquivalent.

Die Spektren der auf diesem Wege gewonnenen Verbindung 22a stimmen mit denen des durch PtO_2/TFE/3 bar hergestellten Produkts überein.

2.3.2. Hydrierungen mit Palladium/C (10%), Eisessig

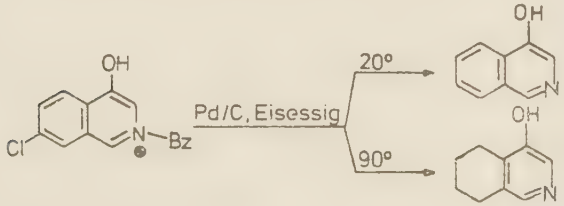
Die Verwendung von PtO_2 in stark saurem Milieu galt bisher als Voraussetzung für die selektive Hydrierung eines ankondensierten Carbocyclus in Heteroaromaten wie Chinolin und Isochinolin[26]. Bereits bei Ver-

wendung von Essigsäure entsteht bekanntermaßen aus Isochinolin zunächst das im Pyridinring abgesättigte Produkt, das bei längerer Hydrierzeit zum Decahydroisochinolin weiterhydriert wird: [64,65]



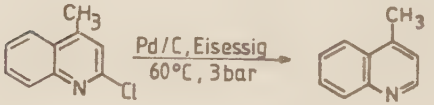
Die Aktivitätsunterschiede von PtO_2 und Pd/C sind im allgemeinen zwar gering[66], doch ist die hydrierende Wirkung von Palladium bei aromatischen und heteroaromatischen Ringen relativ schwach.
Allerdings begünstigen höhere Temperaturen auch den Angriff auf aromatische Systeme:

So werden beim 7-Chlor-4-hydroxy-2-benzyl-isochinoliniumchlorid mit Pd/C in Essigsäure bei 20°C lediglich das Chlor und die Benzylgruppe abgespalten, bei 90°C aber wird zusätzluch der Benzolring hydriert:



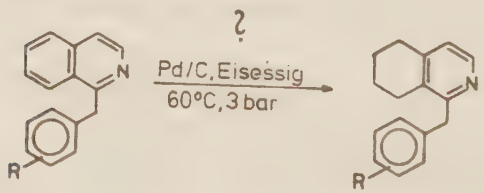
Ähnlich hatte sich in unserem Arbeitskreis gezeigt, daß im Heterocyclus substituierte Chinoline nicht nur

mit PtO_2/TFE, sondern überraschenderweise auch mit Pd/C in Eisessig bevorzugt im Benzolteil hydriert werden[29]: So fand bei der katalytischen Enthalogenierung von 2-Chlorlepidin nach Lit.68) durch Druckerhöhung und Verlängerung der Reaktionszeit neben der Hydrogenolyse gleichzeitig partielle Hydrierung zum 4-Methyl-5.6.7.8-tetrahydrochinolin statt:



› 90%

Diese Ergebnisse veranlaßten uns, dieselben Hydrierbedingungen bei den synthetisierten 1-Benzyl-isochinolinen 18 zu testen:



R: s.Tab.1

18 22

Der Ersatz der sehr aggressiven TFE gegen Eisessig ließ dabei eine bequeme Darstellung von 5.6.7.8-Tet-

rahydroisochinolinen 22 erwarten.

I. Versuchsbedingungen, Kontrolle des Reaktionsverlaufes

Die Untersuchungen erfolgten unter Konstanthaltung folgender Parameter:

1. Menge an Ausgangsstoff 18: 5 mmol
2. Katalysator: Pd/C (10%), 100 mg
3. Lösungsmittel: Eisessig p.a.
4. Temperatur: 60°C
5. Anfangsdruck: 3 bar
6. Rührgeschwindigkeit: konstant

Der Verlauf, sowie das Ende der Hydrierungen wurden dünnschichtchromatographisch überprüft wie in Abschnitt 2.3.1.2. I) angegeben.

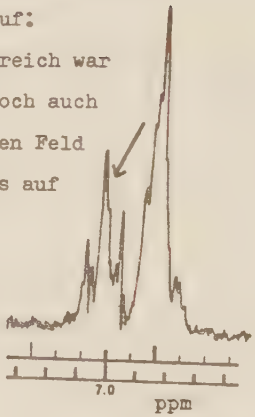
II. Struktur der Hydrierungsprodukte

Die ^{1}H-NMR-Spektren entsprechen im wesentlichen den Spektren, die bei der Hydrierung mit Adamskatalysator in TFE aufgenommen wurden (siehe 2.3.1.1.)

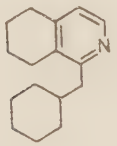
Zwei Faktoren gaben jedoch zu weitern Überlegungen Anlaß:

a) Im Aromatenbereich trat bei ca. 7.10 ppm meist ein zusätzlicher Peak auf:

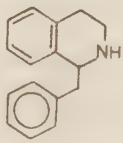
b) Die Integration im Aromatenbereich war erhöht, gleichzeitig wies jedoch auch die Integration des im tieferen Feld liegenden Aliphatenmultipletts auf mehr als 4 Protonen hin.



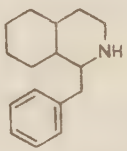
Es lag die Vermutung nahe, daß ein dünnschichtchromatographisch nicht nachweisbares Nebenprodukt entstanden war. Für dieses gab es mehrere Strukturmöglichkeiten:



23



25



27

Da sich unter den von mir angewandten Bedingungen (Pd/C, Eisessig) nach bisherigen Untersuchungen [64] aus Isochinolin zunächst ausschließlich das Py-Tetrahydroisochino-

lin gebildet hatte, war die Entstehung des analogen Produktes 25 am wahrscheinlichsten.

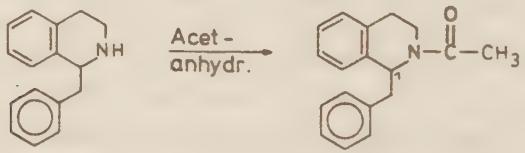
Gegen eine Hydrierung zweier Ringsysteme, wie sie die Formeln 23 und 27 zeigen, sprachen die Massenspektren, die nur einen um vier Einheiten höheren Molekülpeak aufwiesen als die Ausgangsverbindungen 18. Das Nebenprodukt konnte somit maximal ebenfalls zwei Moläquivalente Wasserstoff angelagert haben, eine zusätzliche Absättigung anderer aromatischer Systeme hätte einen um 10 Einheiten höheren M^+ zur Folge gehabt.

Eine Identifizierung des Nebenprodukts durch kombinierten Einsatz von GC/MS brachte keinen Erfolg. Meine Verbindungen 22 scheinen sich im GC zu zersetzen, sowohl die mit PtO_2/TFE als auch die mit Pd/C, Eisessig hydrierten Produkte zeigten mehrere Peaks mit unterschiedlichen Retentionszeiten.

Ein Vergleich der UV-Spektren brachte ebenfalls keine neuen Erkenntnisse. Bei Verbindungen des Typs 23 und 27 wäre aufgrund ihres kürzeren konjugierten Systems auch ein kürzerwelliges Maximum zu erwarten. Die mit Pd/C hydrierte Verbindung 22h zeigte jedoch exakt den gleichen Kurvenverlauf wie das mit PtO_2 (s.Abb.11) hydrierte Produkt mit dem Hauptmaximum bei 209 nm.

Versuche, Haupt- und Nebenprodukt durch Variation der Fließmittel auf DC-Platten zu trennen, scheiterten. Als Fließmittel wurden neben Gemischen von Ethylacetat und Toluol in unterschiedlichen Verhältnissen, Chloroform und Petrolether eingesetzt.

Handelte es sich bei dem Nebenprodukt um Verbindung 25, dann sollte eine Abtrennung als N-Acetylderivat 28 möglich sein:



25 28

Die nach der Umsetzung mit Acetanhydrid erhaltenen farblosen Kristalle hatten einen scharfen Schmelzpunkt bei 135°C, was auf die Einheitlichkeit der Verbindung hinwies.

Die C,H,N-Analyse entspricht der erwarteten Summenformel $C_{19}H_{21}NO_2$.

Das Massenspektrum weist den für die Substanz 28 charakteristischen Molekülpeak von 295 auf. Als Primärfragment wird die Acetylgruppe (43) abgespalten.

Im Aromatenbereich des ^{1}H-NMR-Spektrums ist deutlich das Quartett des AB-Systems des p-substituierten Benzylaromaten bei 7.06 ppm zu sehen.
Im Aliphatenbereich treten zwei Signale für die Acetyl-CH_3-Gruppe bei 2.12 ppm und 1.53 ppm auf, was auf das Vorliegen von Isomeren hindeutet. Auch das Singulett der OCH_3-Gruppe zeigt eine schwache Aufspaltung (J=2Hz):

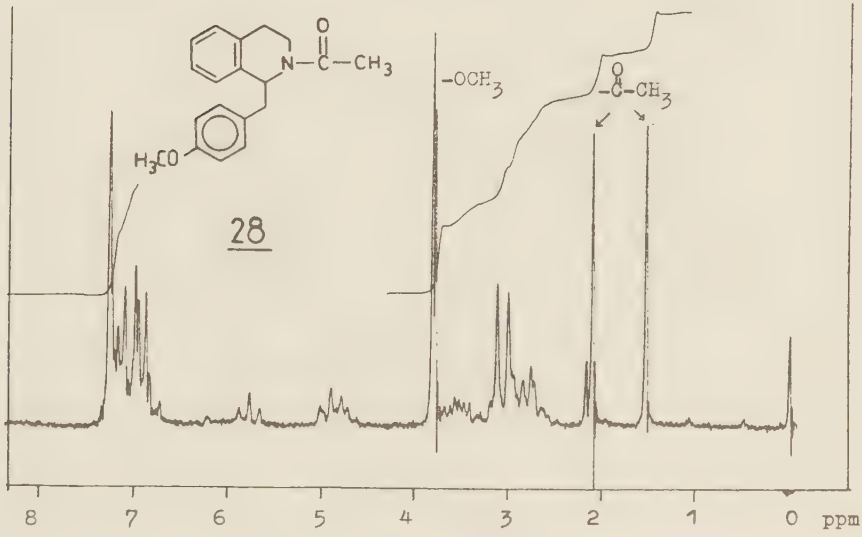


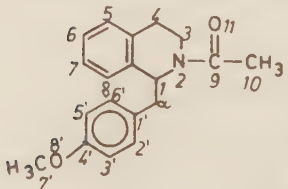
Abb.18: ^{1}H-NMR-Spektrum von 28

Die übrigen Protonen ließen sich auch nach Entkoppe-

lung einzelner Signale nicht exakt zuordnen.

Einen eindeutigen Strukturbeweis erhielt ich durch die anschließende Röntgenstrukturanalyse: Das Vorhandensein eines chiralen Zentrums an C-1 konnte hierdurch unzweifelhaft nachgewiesen werden. Im kristallinen Zustand liegt jedoch nur ein Isomeres vor, in dem der Tetrahydropyridinring die Sesselform aufweist.

Die Kristall-struktur der Verbindung 28 nach der Endverfeinerung zeigt die Abb.19 in der Projektion auf die kristallographische YZ-Ebene.



28

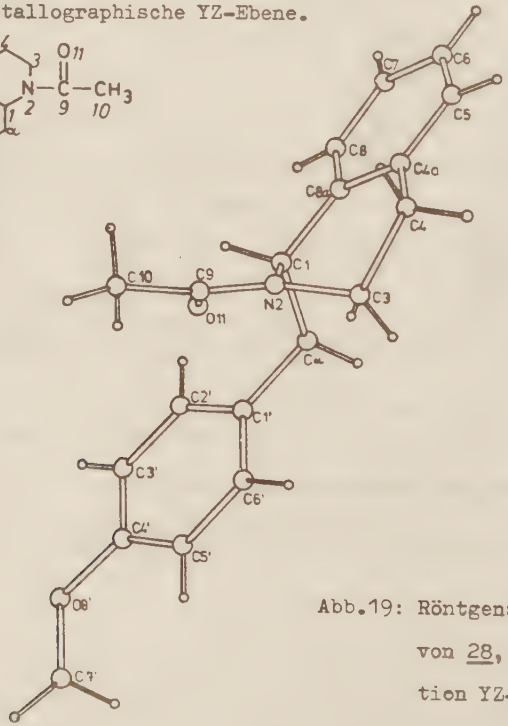


Abb.19: Röntgenstruktur von 28, Projektion YZ-Ebene

Die Atomkoordinaten, sowie Abstände und Winkel sind in den Tabellen 27 bis 29, S.183-186 gelistet.

Die Aufspaltung der Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum läßt sich aus dem möglichen Umklappen der Sessel in die Wannenform im gelösten Zustand erklären. So können in $CDCl_3$ beide optischen Isomeren nebeneinander vorliegen. In der Wannenform befindet sich die Acetyl-CH_3-Gruppe näher am aromatischen System des Benzylrestes, was eine paramagnetische Verschiebung zur Folge hat.

Nach Abtrennung von 28 konnte die Verbindung 22 in guten Ausbeuten isoliert werden. Die Reinigung der mit Pd/C hydrierten Produkte ist somit mit wenig Aufwand problemlos möglich. Sie wurde an mehreren Verbindungen mit Erfolg durchgeführt. Die Anteile der im Pyridinring hydrierten Verbindung 24 betragen 5-10%. Dies stimmt auch mit dem Verhältnis der Peakhöhe des Peaks bei 7.10 ppm zu den übrigen Aromatenpeaks überein. Dieser relativ geringe Prozentsatz an 24 im Rohprodukt könnte auch den fehlenden D_2O-Austausch im ^{1}H-NMR-Spektrum erklären.

Alle Ansätze sind ohne Schwierigkeiten auch in größerem Maßstab durchführbar (s. z.B. 22d in Tab. 26). Bei den Hydrierzeiten kann es u.U. zu unwesentlichen Verlängerungen kommen.

Es zeigte sich somit, daß die Verwendung von Adamskatalysator und der Einsatz starker Säuren für die Hydrierung von Isochinolin zu Bz-Tetrahydroisochinolin nicht unbedingt erforderlich sind. Anhand meiner Versuche konnte ich eindeutig beweisen, daß Verbindungen des Typs 22 auch bequemer, d.h. in weniger aggressiven Lösungsmitteln wie Eisessig zugänglich sind. Zudem bedeutet der Wechsel von PtO_2 zu Pd/C eine nicht unwesentliche Kostenersparnis, was v.a. bei größeren Ansätzen ein entscheidendes Kriterium für die Verwendung dieses Katalysators sein sollte.

Dem Wunsch nach möglichst kurzer Reaktionsdauer ist bei der Hydrierung mit Pd/C durchaus Rechnung getragen: Im Vergleich zu den Hydrierungen mit PtO_2 bei Normaldruck ist die Hydriergeschwindigkeit sogar erhöht, im Vergleich zu denen mit 3 bar Anfangsdruck nur unwesentlich verlängert.

2.3.3. Hydrierungen mit Ruthenium/C (10%)

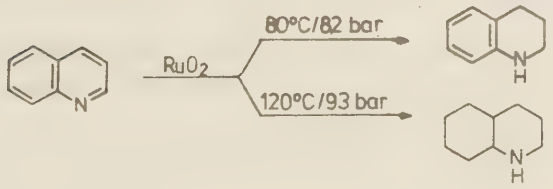
Bei Verwendung von PtO_2 als Katalysator kann es- wie das Beispiel der Hydrierung von 18d bei 3 bar, 60°C zeigt (siehe Abschnitt 2.3.1.3.)-zu Hydrogenolysen

von Phenolethern kommen.

Die gegenüber Platin geringere Hydrolysetendenz gegenüber OH-Gruppen, sowie die Feststellung, daß saures Milieu nicht- wie bisher postuliert- unbedingt zur Bildung der 5.6.7.8-Tetrahydroderivate 22 obligatorisch ist, veranlaßte mich, für die Hydrierungen von 18 Ruthenium zu probieren, das seine Aktivität allerdings erst in wässrigem Milieu entfaltet.

Ruthenium eignet sich gut zur Hydrierung aromatischer Systeme, obgleich hierzu höhere Drucke (60-70 bar) und Temperaturen (70-100°C) erforderlich sind[69]. Bei niedrigen Drucken sollen Ruthenium-Katalysatoren lange Induktionsperioden haben[70].

Bisherige Versuche von Hydrierungen mit Ruthenium an Chinolin hatten je nach Wahl der Reaktionsbedingungen (Variation von Druck und Temperatur) die Entstehung des 1.2.3.4-Tetrahydro- bzw. des Decahydro-Produktes begünstigt:



Unsere Hydrierversuche wurden zuerst beispielhaft an Verbindung 18d vorgenommen.
Als Hydriergefäß diente die bereits erwähnte Druckapparatur aus Glas. Die Menge an Ausgangsstoff 18d (2 mmol), die Menge des eingesetzten Katalysators (0.5 g), sowie Anfangsdruck (3 bar) und Rührgeschwindigkeit wurden konstant gehalten.

Variiert wurden:
a) das Lösungsmittel
b) die Temperatur

2.3.3.1. Hydrierungen in Eisessig/Wasser (4:1)

Die Versuche fanden zunächst in wässrig saurem Milieu statt:
Bei der Hydrierung bei Raumtemperatur konnte nach 24 Stunden dünnschichtchromatographisch noch keine Reaktion nachgewiesen werden: Das Ausgangsprodukt lag unverändert vor. Eine Temperaturerhöhung auf 60°C führte dann jedoch überraschenderweise zur ausschließlichen Bildung des erwünschten Produkts 22d in besten Ausbeuten. Die relativ lange Hydrierzeit (48 Std.) konnte ich durch Temperaturerhöhung auf 95°C auf 7.5 Stunden verkürzen. Nebenprodukte waren auch unter

diesen verschärften Bedingungen nicht nachweisbar.

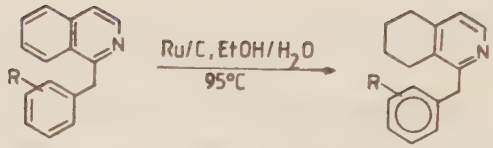
Spektren und analytische Daten der auf diesem Wege hergestellten Verbindung 22d stimmen mit den bereits gefundenen überein.

2.3.3.2. Hydrierungen in Ethanol/Wasser

Der eindeutige Verlauf der Versuche im schwach sauren Medium hatte gezeigt, daß die Bildung von in 5.6.7.8-Stellung hydrierten Produkten 22 nicht an das Vorhandensein starker Säuren gebunden ist. Unsere Untersuchungen wurden daher auch auf neutrales Milieu ausgedehnt.

In einem Gemisch aus Ethanol/Wasser (19:1) sprang die Hydrierung - wie schon unter 1. - nicht an. Temperaturerhöhung verbunden mit gleichzeitiger Erhöhung des Wasseranteils im Lösungsmittel (4:1) führte bei relativ kurzer Hydrierzeit (8 Std.) unvermutet in quantitativer Ausbeute zum Produkt 22d.

Einen zusätzlichen Beweis für die erfolgreiche Anwendbarkeit dieser Hydrierbedingungen bei Isochinolinen brachte die Hydrierung von 18a zu 22a, die das gleiche Ergebnis lieferte:



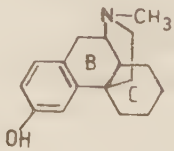
18 22 R=H, OCH_3

Ich konnte somit zeigen, daß 5.6.7.8-Tetrahydroisochinoline 22 bequem durch Hydrierung von 18 mit Ruthenium-Katalysatoren erhältlich sind. Bei gleicher Selektivität bietet sich hier eine bemerkenswert einfache Alternative zu PtO_2/TFE als Katalysator.

2.4. Anwendungs- und Einsatzmöglichkeiten der 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinoline 22

2.4.1. Aufbau von Morphinan-Vorstufen

Die erfolgreiche Hydrierung von 1-Benzylisochinolinen 18 zu 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolinen 22 eröffnet einen kürzeren Weg zur Synthese von Morphinanen 2:

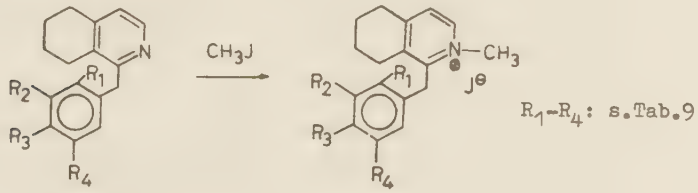


2

Als Vorstufen dienen bekanntermaßen 1-Benzyl-octahydroisochinoline, die bisher totalsynthetisch hergestellt werden mußten. Diese sollten nunmehr aus 22 nach einer auch in unserem Arbeitskreis vielfach bewährten Methode leichter zugänglich sein, wonach 22 quaternisiert und anschließend mit Natriumborhydrid reduziert werden sollte.

2.4.1.1. Darstellung der Methoiodide 29

Die Darstellung der Methoiodide erfolgte durch Kochen der Substanzen 22 mit Methyliodid in quantitativer Ausbeute:



22 29

R_1-R_4: s.Tab.9

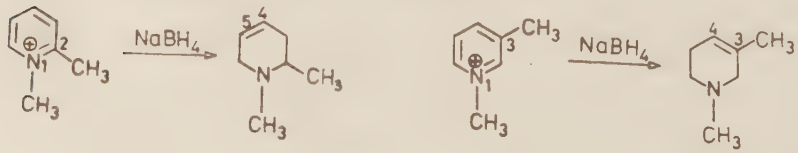
Tabelle 9

Verbindung	R_1	R_2	R_3	R_4
29,30 d	H	H	OCH_3	H
29,30 g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
29,30 h	H	$-O-CH_2-O-$		H
29,30 i	CH_3	H	H	H

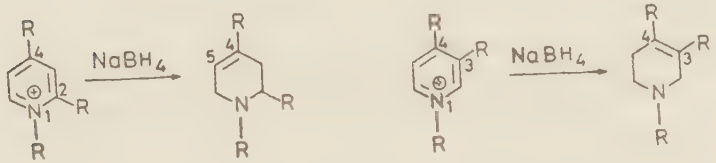
2.4.1.2. 1-Benzyl-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydroisochinoline 30 durch Reduktion der Methoiodide 29 mit Natriumborhydrid

Die partielle Reduktion von N-Methylpyridiniumverbindungen mit Natriumborhydrid läßt sich durch Variation des Lösungsmittels und der Reaktionsbedingungen so leiten, daß wahlweise bevorzugt Dihydro- oder Tetrahydropyridine erhalten werden[72-75]. Natriumborhydrid zeigt im Alkalischen die größte Stabilität, wodurch eine Reduktion in diesem Milieu (Konzentration an Natronlauge < 1 Mol) bevorzugt wird.

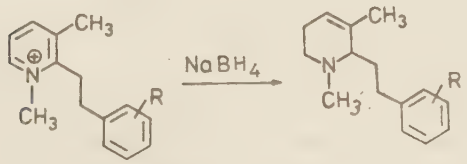
Meine Verbindungen 22 enthalten als Strukturelement ein 1.2.3.4-tetrasubstituiertes Pyridiniumsalz. Veröffentlichungen über die Reduktion von 1.2, 1.3 oder 1.4-disubstituierten Pyridinium-Ionen ergeben im Falle einer 1.2- oder 1.4-Substitution beispielsweise bevorzugt 1.2.3.6-hydrierte Produkte[76-78], bei 1.3-substituierten Verbindungen erfolgt die Wasserstoffanlagerung in 1.2.5.6-Position[76]:



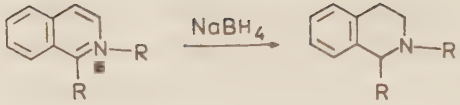
1.2.4-trisubstituierte Pyridinium-Ionen bilden laut Untersuchungen von Anderson und Lyle[81] ein 1.2.3.6-Tetrahydropyridin, während 1.3.4-trisubstituierte Pyridiniumverbindungen zu 1.2.5.6-Tetrahydropyridinen führen[83-84]:



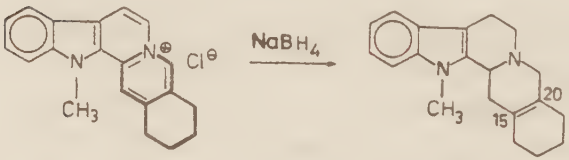
Schwaetzer gelang die Reduktion von 1.2.3-trisubstituierten Pyridiniumverbindungen zu 1.2.5.6-Tetrahydropyridinen[85]:



Auch für 1.2-disubstituierte Isochinoliniumsalze liegen einige diesbezügliche Untersuchungen vor[86-89], denen zufolge meist ein 1.2.3.4-Tetrahydroisochinolin als Hauptprodukt entsteht:

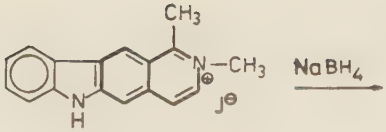


Reduktionsversuche verschiedener Autoren [90,91] an partiell reduzierten Isochinoliniumverbindungen hatten folgendes ergeben:
Bei der Behandlung von Methyl-sempervirin-chlorid (2.3-disubstituiertes Isochinoliniumsalz) mit Natriumborhydrid entstand das Produkt mit der Doppelbindung am Isochinolin-Brückenkopf (Δ 15,20)[90]:



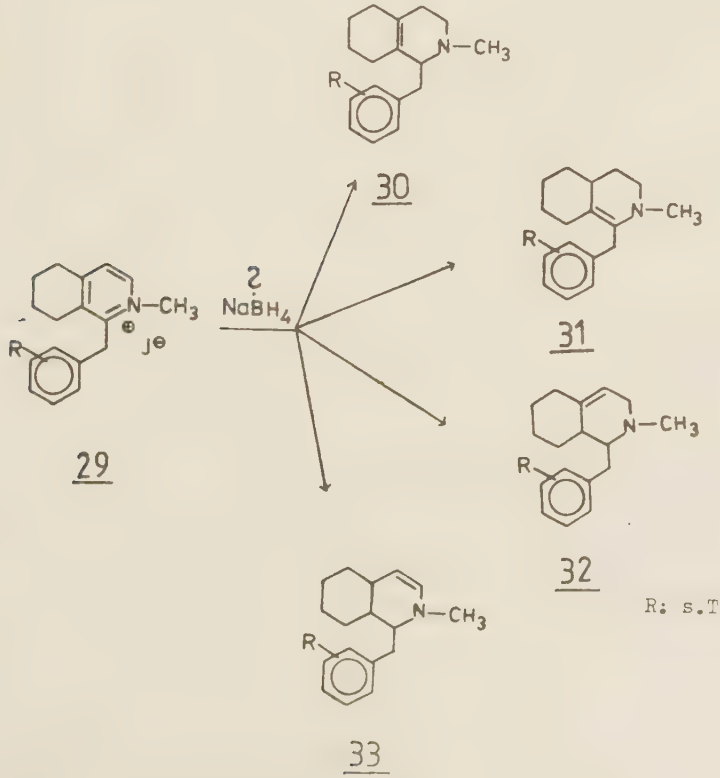
Methylsempervirin-chlorid

Unter den gleichen Bedingungen wird aus Olivacin-Methoiodid (1.2-disubstituiertes Isochinoliniumsalz) das Gutambulin gebildet, dessen verbleibende Doppelbindung sich ebenfalls zwischen den Brückenkopf-C-Atomen befindet[91]:



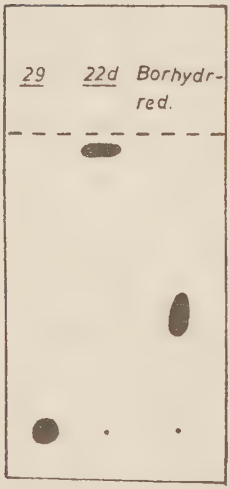
Olivacin-Mj. Gutambulin

Bei der Behandlung meiner Verbindungen 22 mit Natriumborhydrid konnten folgende Strukturen entstehen:



R: s.Tab.9

Nach Reaktion und Aufarbeitung zeigen die Dünnschichtchromatogramme nur den Fleck des neu entstandenen Borhydridreduktionsproduktes. Nachfolgende Abbildung zeigt ein charakteristisches Dünnschichtchromatogramm, detektiert mit Dragendorff-Reagens:



Fließmittel:

$CHCl_3$:MeOH:NH_3 (6N)

19 : 1 :0.1

Struktur der Borhydrid-Reduktionsprodukte:

Die ^{1}H-NMR-Spektren aller Verbindungen 30 sind sich im wesentlichen sehr ähnlich. Beispielhaft soll das

Spektrum der Verbindung 30d besprochen werden:

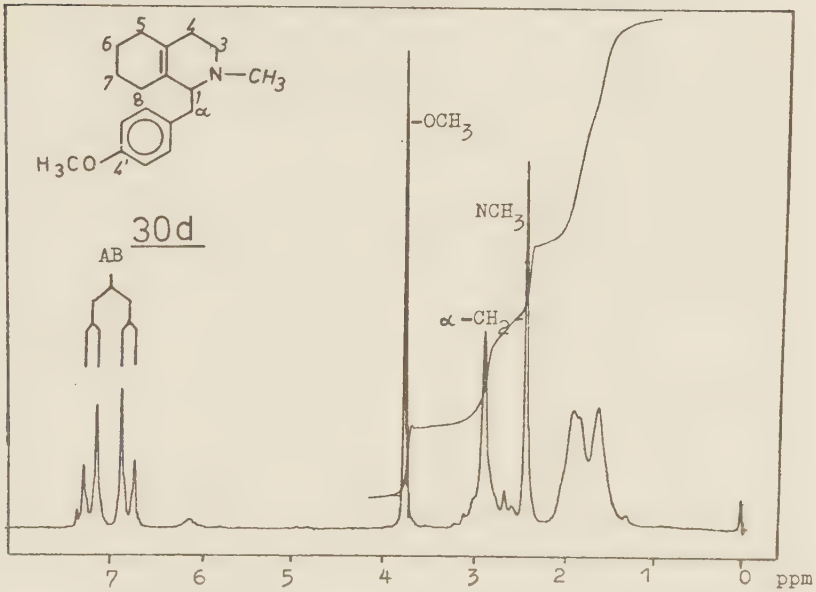


Abb.20: ^{1}H-NMR-Spektrum von 30d

Deutlich zu erkennen im Aromatenbereich sind die vier Protonen des Benzylrestes bei 7.07 ppm, die das erwartete AB-System zeigen. Ein weiteres olefinisches Proton ist nicht zu erkennen. Verbindungen wie 32 und 33 zeigen im ^{1}H-NMR-Spektrum ein bzw. zwei olefinische Protonen (Bereich 5-6 ppm), die im vorliegenden Fall nicht nachweisbar waren. Auch die Integration im Aromatenbereich müßte bei einer solchen Lage der Doppel-

bindung größer sein. Die Methoxygruppe an C-4' erscheint als Singulett bei 3.76 ppm. Die beiden Peaks bei 2.87 und 2.40 ppm können der Methylengruppe α und der N-Methylgruppe zugeordnet werden, wobei letztere im höheren Feld liegt. Die Berechnungen der ppm-Werte stimmen mit den gefundenen gut überein:

$N-CH_3$: Grundwert für CH_3: 0.9-1
Inkrement für N: 1.5
berechnet: 2.4-2.5 gefunden: 2.4

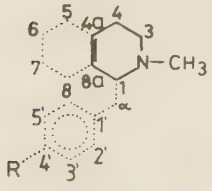
Methylengruppe α:
Grundwert für CH_2: 1.3
Inkrement f. Aromat: 1.0
β-ständ. Akzeptoren: 0.6
berechnet: 2.9 gefunden: 2.87

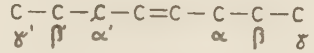
Die Lage dieser Methylengruppe spricht für das Vorliegen der Struktur 30. Bei Enamin-Struktur käme das Signal nach Berechnungen bei 3.3 ppm. Das Multiplett zwischen 3.24 und 2.50 ppm wird von den Protonen an C-1 und C-3 erzeugt, während die Protonen an C-4 bis C-8 diamagnetisch verschoben sind (2.17-1.22 ppm).

Das ^{13}C-NMR-Spektrum zeigt 16 Signale, von denen zwei mit nahezu doppelter Intensität zwei chemisch äquiva-

lenten Kohlenstoffen entsprechen. Interessant für die Lage der Doppelbindung sind die Signale der C-Atome 4a und 8a:

Zu den Berechnungen wurden folgende Modellsubstanzen herangezogen:





4a: Grundwert 124.3				ster. Korr.:
C-Atom α :	10.6	C-Atom α' :	-7.9	-4.8
β	4.9	β'	-3.6	2.5
γ	-1.5	γ'	1.5	2.3

berechnet: 128.3 gefunden: 127.0 Aufspaltung: s

8a: Grundwert 125.0				ster. Korr.:
C-Atom α :	10.6	C-Atom α' :	-7.9	-4.8
β	9.8	β'	-1.8	2.5
γ	-1.5	γ'	1.5	2.3

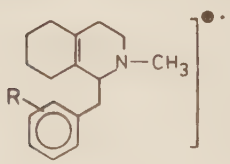
berechnet: 135.7 gefunden: 132.6 Aufspaltung: s

Die gute Übereinstimmung der berechneten mit den gefundenen Werten spricht dafür, daß sich die Doppelbindung zwischen den Brückenkopf-C-Atomen befindet.

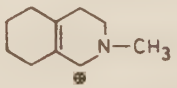
Eine vollständige Zusammenstellung der chemischen Verschiebungen und Aufspaltungen der einzelnen Signale, sowie die Zuordnung zu den entsprechenden Kohlenstoff-Atomen befindet sich auf S.196.

Anzahl und Verhältnis von sp^2 - und sp^3-hybridisierten C-Atomen im ^{13}C-NMR-Spektrum schließen das Vorhandensein von Isomeren aus. Das isolierte Produkt erwies sich somit als einheitlich. Es enthält aufgrund der Lage der Doppelbindung nur ein Asymmetriezentrum, die Bildung von Diastereomeren, wie sie Dammertz[92] und Bauer[93] beobachteten, ist ausgeschlossen.

Charakteristisch im Massenspektrum ist das Primärfragment bei m/e=150; es besitzt stets die größte Intensität und entsteht durch Abspaltung des Benzylrestes. Es entspricht dem Grundkörper des Octahydroisochinolins:



30

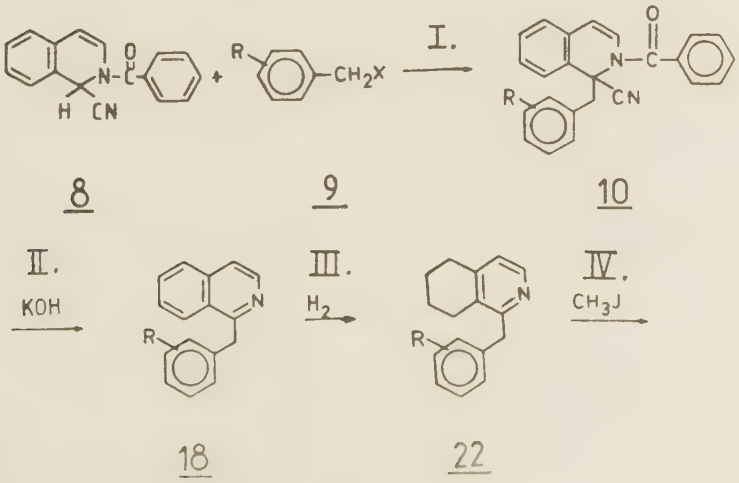


m/e m/e=150

R: s. Tab.9

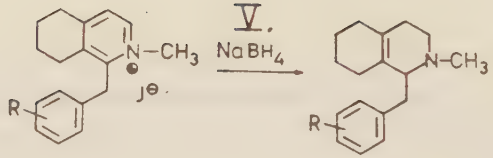
Alle Spektrenergebnisse beweisen somit zweifelsfrei die Struktur 30.

Die erfolgreiche Hydrierung der 1-Benzyl-isochinoline 18 zu 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolinen 22 und die anschließende Reduktion der Methoiodide 29 mit Natriumborhydrid zu den 1-Benzyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydroisochinolinen 30 eröffnen einen wesentlich kürzeren Weg zur Synthese von Morphinanen:
Ausgehend von der Reissert-Verbindung 8 gelangte ich in fünf Schritten zu den Verbindungen 30, wogegen Grewe[3,17] zur Synthese der unsubstituierten Verbindung 30a sieben, zur Darstellung der sauerstoffhaltigen Verbindung 30d sogar zehn Stufen benötigte. Mein Verfahren ist auf sauerstoffreie wie sauerstoffhaltige Verbindungen gleichermaßen anwendbar:



8 9 10

18 22



29 30

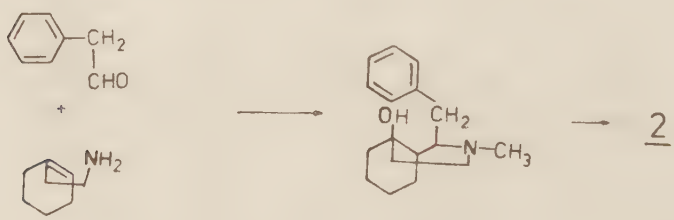
2.4.2. 3-Hydroxy-N-methyl-morphinan 2d und 1-Methyl-N-methyl-morphinan 2i durch intramolekulare Aromatenalkylierung

Die Darstellung der Verbindungen 2d,i sollte als zusätzlicher Beweis für das Vorliegen der Struktur 30 dienen.

Cyclisierungen der Verbindungen 30 zu Morphinanen sind auf verschiedenem Wege durchführbar:

Grewe[3] hatte bei seiner Synthese des Morphinans das 1-Benzyl-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydroisochinolin 30 mit konzentrierter Phosphorsäure behandelt und war dadurch, jedoch nur in 50%iger Ausbeute, zum N-Methyl-morphinan 2 gelangt.

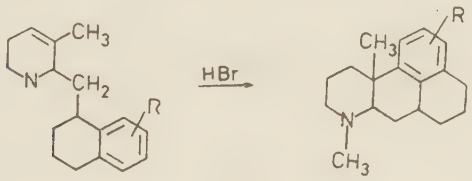
H.Henecka gelang die Cyclisierung seines 1-Benzyl-4a-hydroxy-2-methyl-decahydroisochinolins 34 mit HBr oder H_3PO_4:[94]



34

Für unsere Cyclisierungen schien uns das Verfahren mit Bromwasserstoffsäure, das Grewe bei der Herstellung seines 3-Hydroxy-N-methyl-morphinans 2d angewandt hatte, geeignet[17].

In unserem Arbeitskreis waren bereits früher Cyclisierungen nach diesem Schema durchgeführt worden:[93]



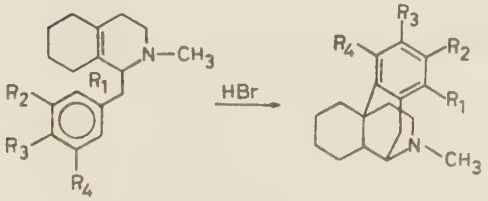
Nach der Aufarbeitung erhielt ich fast farblose Kristalle in quantitativer Ausbeute. Eine Schmelzpunktsbestimmung brachte jedoch eine unerwartete Depression von beinahe 30°C im Vergleich zu der Substanz, die von Grewe- allerdings nur in 30%iger Ausbeute- synthetisiert worden war. Durch Auskochen mit Ether und Umkristallisieren mit verdünntem Alkohol konnte der Schmelzpunkt auf 249°C gehoben werden (Lit.Fp.: 252°C).

Hohe Ausbeuteverluste (mehr als 40%) ließen mich nach einer anderen Möglichkeit der Reinigung umsehen. Reihen-

versuche einer Trennung der Produkte durch Dünnschichtchromatographie führten schließlich zum Erfolg. Bei Variation des Fließmittels zeigte der ursprünglich einheitliche Fleck bereits einen weiteren schwachen Fleck bei etwas höherm Rf-Wert. Da bei einer säulenchromatographischen Reinigung aufgrund der Nähe der beiden Flecke hohe Verluste zu erwarten waren, probierte ich, die beiden Substanzen fraktioniert zu eluieren. Bei Umkristallisationsversuchen hatte ich nämlich festgestellt, daß sich nur geringe Anteile des Rohproduktes in reinem Chloroform lösen. Auch beim Lösungsversuch in Ethanol löste sich nur ein geringer Anteil. Gibt man jedoch zu der ethanolischen Suspension den gleichen Anteil Chloroform, so geht die Gesamtmenge des Rohproduktes in Lösung. Nach Auftragen der Substanz auf eine Kieselgelsäule eluierte ich zuerst mit reinem Chloroform ein öliges Produkt (ca. 10% der aufgetragenen Substanz). Wegen der geringen Menge konnte diese Substanz nicht näher untersucht werden. Die Hauptmenge des erwünschten Produktes erhielt ich durch Eluieren mit dem Lösungsmittelgemisch obiger Zusammensetzung. Die Ausbeute betrug 79% d.Th., das Produkt ist chromatographisch einheitlich. Aufgrund des beinahe identischen Rf-Wertes der beiden Produkte könnte es sich bei dem Nebenprodukt um ein Iso-

meres von 2d handeln. Bereits Grewe hatte bei seiner Synthese des N-Methyl-morphinans 2 den Verdacht geäußert, daß die Mutterlauge ein weiteres Isomeres enthalten könnte[3].

Sämtliche Spektren, sowie die chemischen und physikalischen Daten sprechen für die erfolgte Cyclisierung und ein Vorliegen der Verbindungen 2d,i.

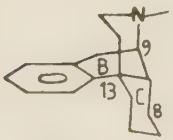


30 2

2d: R_1, R_2, R_4=H, R_3=OCH_3

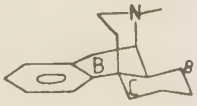
2i: R_1=CH_3, R_{2-4}=H

Eine eindeutige Aussage konnte über die Verknüpfung der Ringe B und C gemacht werden. Bei der Cyclisierung besteht die Möglichkeit einer cis- bzw. einer trans-Stellung dieser beiden Ringe:



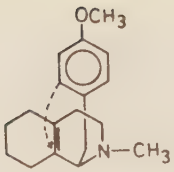
cis

Morphinan

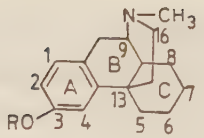


trans

Isomorphinan



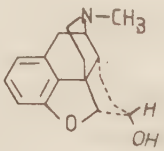
30d



R=H

2

Aus obiger Formel kann man ersehen, daß der Ringschluß nur dann die natürliche cis-Konfiguration hervorbringen kann, wenn sich Benzylrest und Wasserstoffatom in trans-Stellung an die ditertiäre Doppelbindung addieren.
Im Morphin steht die Imino-ethano-Brücke senkrecht auf dem Ring B. Es handelt sich um eine 1.3-diaxiale Verknüpfung an den Kohlenstoffen 9 und 13[95]:

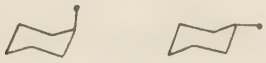


1

Da die Cyclisierung der Verbindungen 2d, 2i nach der Greweschen Ringschlußmethode erfolgte, ist eine cis-Verknüpfung der Ringe B und C wahrscheinlich.

Der Nachweis erfolgte über Vergleiche der chemischen Verschiebungen der Methylengruppe 8 im ^{13}C-NMR-Spektrum (s. Formel S.108). Sie ist in der cis-Verbindung axial, in der trans-Verbindung äquatorial angeordnet.

Als Modellsubstanzen wurden folgende Strukturen gewählt:



Nach Berechnungen ergibt sich, daß axiale Substituenten ca. 4-5 ppm niedriger liegen als äquatoriale. Nachdem der gefundene Wert für C-8 (55.0 ppm) nur 0.1 ppm höher als der Referenzwert (54.9 ppm[97]) liegt, kann die cis-Verknüpfung der Ringe B und C als gesichert gelten.

2.4.2.1. 3-Methoxy-N-methyl-morphinan 2u durch Veretherung von 2d mit Diazomethan

Als zusätzlicher Beweis für die erfolgte Ringschlußreaktion, sowie die cis-Konfiguration der Ringe B und C wurde die OH-Gruppe der Verbindung 2d mit Diazomethan verethert.
Die Werte des ^{13}C-NMR-Spektrums wurden mit Literaturdaten[89] verglichen. Sie entsprechen sich bis auf eine Stelle hinter dem Komma.

2.5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Synthese und der selektiven katalytischen Hydrierung von 1-Benzylisochinolinen 18.

Diese sind bis auf eine Ausnahme (10n) durch Verseifung von leicht herstellbaren Reissert-Verbindungen 10 zugänglich; im Fall von 10n entsteht jedoch 8H-8-Imino-dibenzo[a,g]chinolizin 19.

Die katalytischen Hydrierungen von 18 führen im einzelnen zu folgenden Ergebnissen:

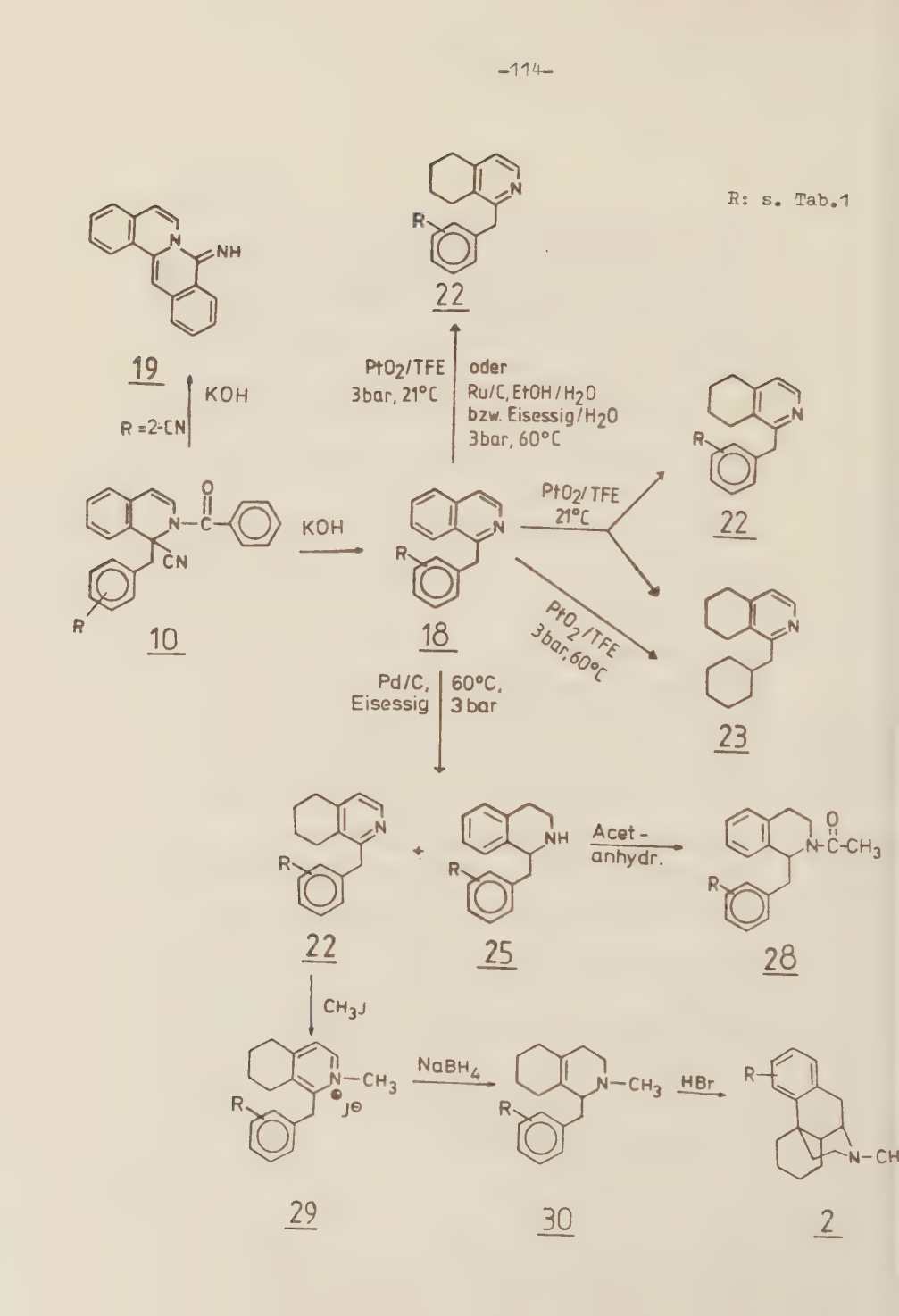
1. Mit Platin entstehen in starker Säure (TFE) bei Normalbedingungen (1 bar/21°C) aus 1-Benzylisochinolinen 18b-m, 18s, die im Benzylrest substituiert sind, selektiv und quantitativ die 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydro-Verbindungen 22b-m, 22s; Art und Zahl der Substituenten im Benzylrest beeinflussen dabei das Hydrierergebnis nicht. Entsprechende 1.2.3.4-Tetrahydro-Isomere sind nicht nachweisbar. Lediglich im Fall fehlender Eigensubstitution wird der Benzylaromat zu 1(Cyclohexylmethyl)-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 23 mitabgesättigt.
   Druckerhöhung auf 3 bar unter sonst gleichen Bedingungen verkürzt die Hydrierzeit um das 1.7-fache und gibt auch im Fall der unsubstituierten Stammverbindung 18a das 5.6.7.8-Tetrahydroderivat 22a;

dessen Struktur ist mit dem aus 22t erhaltenen Hydrogenolyseprodukt identisch und damit bewiesen. Druck- und Temperaturerhöhung (3 bar/60°C) bewirkt Hydrogenolyse von O-Funktionen unter Hydrierung des Benzylrestes (beispielsweise 18d → 23)

2. Hydrierungen von 18 mit Palladium in schwacher Säure (Essigsäure) und 3 bar Anfangsdruck führen mit hoher Selektivität und Ausbeute ebenfalls zu den 5.6.7.8-Tetrahydro-Verbindungen 22; wenige Prozent 1.2.3.4-Isomere 25 sind durch Überführung in die N-Acetylderivate 28 leicht abtrennbar.

3. Selbst in wässrig/sauren (H_2O/Eisessig) oder neutralen Lösungsmitteln (H_2O/Ethanol) entstehen mit Ruthenium bei erhöhter Temperatur und 3 bar Anfangsdruck unerwartet die gleichen partiell hydrierten Verbindungen 22 in praktisch quantitativer Ausbeute, die Hydrierzeiten sind dabei gegenüber denen mit Platin und Palladium ca. doppelt bzw. viermal so lang.

4. Die partiellen Hydrierungen 18 → 22 eröffnen einen kürzeren Weg zu Morphinanvorstufen vom Typ 30; diese werden erstmals aus den Methoiodiden von 22 durch Natriumborhydrid-Reduktion erhalten; ihre Octahydroisochinolin-Struktur wird u.a. durch die zu Morphinanen führende Cyclisierung 30 → 2 bestätigt.

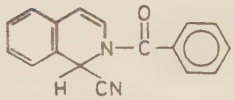

R: s. Tab.1
19
R =2-CN
KOH
22
PtO2/TFE
3bar, 21°C
oder
Ru/C, EtOH/H2O
bzw. Eisessig/H2O
3bar, 60°C
10
KOH
18
PtO2/TFE
21°C
22
PtO2/TFE
3bar, 60°C
23
Pd/C,
Eisessig
60°C,
3 bar
22
25
Acet-
anhydr.
28
CH3J
29
NaBH4
30
HBr
2

3. Experimenteller Teil

3.1. Formelverzeichnis:

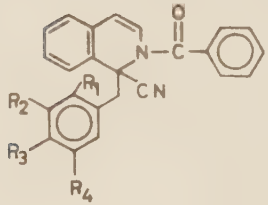
Die Zahlen unterhalb der Formeln beziehen sich auf die Seiten im theoretischen und experimentellen Teil.

8



17,19,24,26,105,121,124

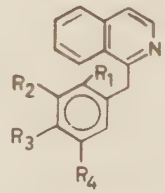
10



a R^1-R^4 = H
b R^1 = OCH_3, R^2-R^4 = H
c R^2 = OCH_3, R^1,R^3,R^4 = H
d R^3 = OCH_3, R^1,R^2,R^4 = H
e R^2,R^3 = OCH_3, R^1,R^4 = H
f R^2,R^4 = OCH_3, R^1,R^3 = H
g R^2,R^3,R^4 = OCH_3, R^1 = H
h R^2,R^3 = CH_2-O-CH_2, R^1, R^4 = H
i R^1 = CH_3, R^2-R^4 = H
k R^2 = CH_3, R^1,R^3,R^4 = H
l R^3 = CH_3, R^1,R^2,R^4 = H
m R^1,R^4 = CH_3, R^2,R^3 = H
n R^1 = CN, R^2-R^4 = H
o R^2 = CN, R^1, R^3,R^4 = H
p R^3 = CN, R^1,R^2,R^4 = H

17,18,19,25,26,27,105, 112,114,133,134

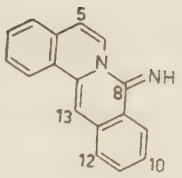
18



a-m,o,p s. unter 10
q R^2 = COOH, R^1,R^3,R^4 = H
r R^3 = COOH, R^1,R^2,R^4 = H
s R^3 = CO_2CH_3, R^1,R^2,R^4 = H

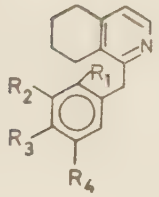
15,17,18,31,40,43,48, 52,55-58,82, 105,112,114, 145,158

19



35,112,114

22



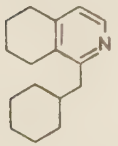
a-m siehe unter 10

s $R^3 = CO_2CH_3$, $R^1, R^2, R^4 = H$

t $R^2 = OH$

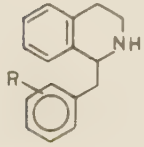
15,17,18,48,52,73,78,82,
83,92,95,105,112,114,161,
179,187,191

23



15,48,66,74,77,84,112,114,
163

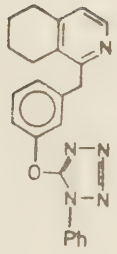
25



R = p-OCH_3

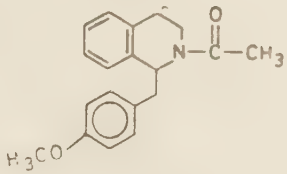
[illegible]

26



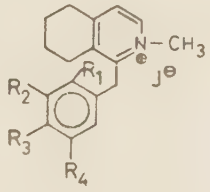
78,156,190

28



86,114,181

29



d $R^3 = OCH_3$, $R^1, R^2, R^4 = H$

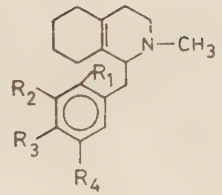
g R^2-$R^4 = OCH_3$, $R^1 = H$

h $R^2, R^3 = CH_2$-O-CH_2, $R^1, R^4 = H$

i $R^1 = CH_3$, R^2-$R^4 = H$

18,95,99,105,113,114,147,191

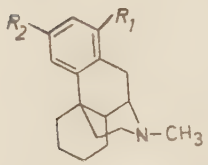
30



a,e,h,i siehe unter 29

18,99,100,109,111,194

2



d R^2 = OH

i R^1 = CH_3

u R^2 = OCH_3

3,18,94,106,109,114,199

3.2. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Mikroheiztisch ermittelt und sind unkorrigiert.

IR-Spektren:

Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Beckmann, AccuLab 6 aufgenommen (KBr-Presslinge, Dünnfilm zwischen NaCl-Platten).

UV-Spektren:

Die UV-Spektren wurden in einem UV-Spektrophotometer Modell PM QII, M4 Q III der Firma Zeiß vermessen.

^{1}H-NMR-Spektren:

Die ^{1}H-NMR-Spektren wurden mit dem Gerät T 60 der Firma Varian, sowie dem Gerät EM 360 A bei 60 MHz aufgenommen. Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ-Skala und Tetramethylsilan als Standard.

^{13}C-NMR-Spektren:

Die ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit dem Bruker- Spektro-

spin WP 80 der Firma Bruker, Karlsruhe aufgenommen. Die Anregungsfrequenz betrug 20 MHz, als innerer Standard wurde Tetramethylsilan verwendet. Lösungsmittel waren Deuterochloroform, deuterierte Trifluoressigsäure.

Massenspektren:

Zur Aufnahme der Massenspektren diente das Gerät Varian CH 7 (70 eV, 100 mA).

CHN-Analysen:

CHN-Rapid, Fa. Heraeus, Hanau.
Ein Teil der Elementaranalysen wurde bei der Firma I. Beetz, Kronach ausgeführt.

Dünnschichtchromatographie:

Aluminiumfolien mit Kieselgel SI F 245 der Fa. Riedel de Haen. Fließmittel: Ethylacetat, wenn nicht anders vermerkt.

Säulenchromatographie:

Sorbens: Kieselgel 100, 0.063-0.2 mm Korngröße, Fa. Merck. Die Fließmittel sind jeweils vermerkt.

3.3. Experimentelle Angaben

Darstellung von 1-Cyano-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 8 [31]

In einem Dreihalskolben, der mit Rührer und Tropftrichter versehen ist, werden zu einer Lösung von 39.1 g (0.6 Mol) Kaliumcyanid in 250 ml Wasser unter Rühren und Eiskühlung 25.8 g (0.2 Mol) Isochinolin zugegeben. Nachdem das Isochinolin mit der wässrigen Phase eine Emulsion gebildet hat, tropft man unter weiterer Eiskühlung innerhalb von 3 Stunden 56.2 g (0.4 Mol) Benzoylchlorid zu. Danach läßt man die Mischung noch 1-2 Stunden bei Raumtemperatur rühren, bis sich die Reissert-Verbindung 8 als harte, gelblich-braune Substanz zusammenballt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 200 ml Wasser, 100 ml 2n Salzsäure und 200 ml Wasser gewaschen und aus 200 ml Ethanol umkristallisiert. Partielle Entfärbung erreicht man durch Zugabe von 0.3 g Aktivkohle. Nach Filtration der heißen Lösung durch einen Heißwassertrichter wird aus dem eisgekühlten Filtrat der gelblich-weiße Niederschlag abgesaugt, mit 30 ml Ethanol gewaschen und über Nacht luftgetrocknet. Zu langes Stehen (mehr als zwei Stunden) in der Mutterlauge bewirkt eine Dunkelfärbung des Produkts.

Ausbeute: 55g (70% d.Th.)

Lit. Ausbeute: 58-77% d.Th.[31]

Schmp.: 127°C

Lit. Schmp.: 125-127°C[31]

Substituierte Benzylalkohole 12

tabellarische Auflistung der Herstellungsverfahren:

Tab.10:

Verbindung	Synthese nach Variante	technische Daten in Tabelle
12a	-	-
12b	I	11
12c	II, IIIa, VI	12, 13, 16
12d	I	11
12e	-	-
12f	II, IIIb, VI	12, 16
12g	II, IIIc, VI	12, 16
12h	-	-
12i	IIIa, VI	13, 16
12k	IV, V, VI	14, 15, 16
12l	IV, V, VI	14, 15, 16
12m	-	-

I.) Substituierte Benzylalkohole 12b,d durch Reduktion der Benzaldehyde mittels Natriumborhydrid [98)]

Tab.11:

Verbindung	12b	12d
einges. Menge Benzaldehyd [g] (Mol)	40.7 (0.3)	40.7 (0.3)
einges. Menge $NaBH_4$ [g] (Mol)	5.7 (0.15)	5.7 (0.15)
Ausbeute [g] (% d.Th.)	34 (82)	39.3 (95)
Kp.:	Kp_{11}: 124°C	Kp_{11}: 132-133°C
Lit.Kp.:	Kp_8 : 119°C[+)]	Kp_8 : 130°C[++)]

II.) Methoxybenzoesäuren 14c,f,g durch Veretherung der Hydroxybenzoesäuren 13c,f,g mittels Dimethylsulfat[99)]

Daten in Tab.12

[+)] Beil.IV/1, 439

[+)] Beil.IV/2, 823

Tabelle 12

Verbindung	14c	14f	14g
eingesetzte Menge Hydroxybenzoesre. [g]	124	138.6	153
eingesetzte Menge KOH [g]	126 (2.25 Mol)	207 (3.7 Mol)	280 (5 Mol)
Menge DMS [g]	126 (1 Mol)	252 (2 Mol)	378 (3 Mol)
Ausbeute [g] (% d.Th.)	135 (99)	126 (77)	122 (64)
Fp. (Lit. Fp.)	Fp.: 109°C (110°C+))	Fp.: 179°C (180°C++))	Fp: 168°C (168-170°C+++))

+)Beil. X/2, 80 ++) Beil. X/1, 195

+++)Beil. X,481

IIIa) 3-Methoxybenzoesäure-ethylester 16c und 2-Methylbenzoesaure-methylester 16i aus den Carbonsäuren 14c,i[100)]

Tabelle 13

Verbindung	16c	16i
eingesetzte Menge 14 [g]	87.5 (0.6 Mol)	106 (0.8 Mol)
Menge H_2SO_4 [g]	11.7 (0.12 Mol)	15 (0.15 Mol)
Menge Alkohol [g]	133.3 (2.9 Mol) Ethanol	160 (5 Mol) Methanol
Ausbeute [g]	65.5 (63)	90 (77)
Kp. (Lit. Kp.)	$Kp._{18}$: 127-128°C ($Kp._{18}$: 236-238°C[+)])	$Kp._{14}$: 101-102°C ($Kp._{14}$: 207-208°C[++)])

[+)] Beil. X/2, 80

[++)] Beil. IX/2, 317

IIIb) 3.5-Dimethoxybenzoesäure-methylester 16f nach Lit.100), Meth.C

126 g (0.7 Mol) Dimethoxybenzoesäure 14f,
145 g Methanol,
200 ml Tetrachlorkohlenstoff,
9 ml konz. Schwefelsäure

Ausbeute: 92.3 g (68% d.Th)
$Kp._{0.7}$: 120-122°C Fp.: 41°C
Lit.$Kp._{27}$: 155-156°C+) Lit.Fp.: 42°C+)

IIIc) 3.4.5-Trimethoxybenzoesäure-methylester 16g [100)]

42.4 g (0.2 Mol) 3.4.5-Trimethoxybenzoesäure 14g
200 g (6.25 Mol) Methanol,
6 g konz. Schwefelsäure,
48 Std. in Soxhlett-Apparatur gekocht

Ausbeute 33.1 g (73% d.Th.)
Fp.: 82°C
Lit.Fp.: 82-83°C++)

+) Beil.X/2, 267
Beil.X/1, 195

++) Beil.X/1, 242

IV.) 3-Methyl-benzoesäurechlorid 15k und 4-Methyl-benzoesäurechlorid 15l[101)]

27.1 g (0.2 Mol) Tolylsäure,
47 g (0.4 Mol) Thionylchlorid

Tabelle 14

Verbindung	15k	15l
Ausbeute [g] (% d.Th.)	26.3 (85.4)	27.7 (90)
Kp. (Lit. Kp.)	$Kp._{13}$: 100°C ($Kp._{15}$: 109°C+))	$Kp._{14}$: 107°C ($Kp._{10}$:95-97°C++))

V.) 3-Methylbenzoesäure-ethylester 16k und 4-Methylbenzoesäure-ethylester 16l durch Alkoholyse der Säurechloride (Einhorn-Variante)[33)]

13.5 g (0.17 Mol) Pyridin in 7.8 g (0.17 Mol) Ethanol und 250 ml Toluol,
26.3 g (0.17 Mol) Toluylsäurechlorid in 25 ml Toluol

+)Beil.IX/", 323

++)Beil.IX, 1487

Tabelle 15

Verbindung	16k	16l
Ausbeute [g] (% d.Th.)	19.6 (70)	19.6 (70)
Kp. (Lit. Kp.)	$Kp._{14}$: 106-108°C ($Kp._{10}$: 103-105°C+))	$Kp._{15}$: 119-120°C (Kp.: 228°C)

VI.) Substituierte Benzyl-alkohole 12c,f,g,i,k,l durch Reduktion der substituierten Benzoesäureester 16 mittels Lithiumaluminiumhydrid [102]

Tabelle 16

Verbindung	einges. Menge $LiAlH_4$ [g] (Lm [ml])	einges. Menge Ester [g] (Lm [ml])	Ausbeute [g] (% d.Th.)
12c	7.1 (170 mmol +10%) (260, E)	59.4 (0.33 Mol) (300, E)	42.3(93)
12f	3.7 (85 mmol +10%) (130, E)	33 (0.17 Mol) (150, E)	28.3(100)

+) Beil.IX/2, 323 ++) Beil. IX/2, 327

Fortsetzung Tabelle 16

Verbindung	einges. Menge $LiAlH_4$ [g] (Lm [ml])	einges. Menge Ester [g] (Lm [ml])	Ausbeute [g] (% d.Th.)
12g	2.8 (65 mmol +10%) (200, THF)	30.5 (0.13 Mol) (50, THF)	23.5(88)
12i	5.6 (120 mmol +10%) (210, E)	39.9 (0.24 Mol) (200, E)	24.6(84)
12k	5.6 (120 mmol +10%) (200, E)	41.6 (0.25 Mol) (200, E)	29.3(97)
12l	2.7 (60 mmol +10%) (100, E)	19 (0.12 Mol) (100, E)	14(100)

Tabelle 17

Verbindung	Kp./Fp.	Lit. Kp./Fp.
12c	$Kp._{15}$: 133°C	Kp.: 215-216°C+)
12f	$Kp._{0.05}$: 122°C	-
	Fp.: 46°C	Fp.: 47-48°C++)
12g	$Kp._{0.4}$: 142°C	$Kp._{0.4}$: 145-150°C+++)
12i	$Kp._{13}$: 108°C	$Kp._{9}$: 112-114°C++++)
12k	$Kp._{13}$: 104°C	$Kp._{10}$:108-111°C+++++)
12l	$Kp._{18}$: 116°C	$Kp._{20}$: 118°C++++++)

Substituierte Benzylchloride 9b,d,e,f,h aus den Alkoholen 12b,d,e,f,h[37)]

0.3 Mol Benzylalkohol (s. Tab.18)[a)]

35.4 g Pyridin[a)]

[a)]Herstellung von 9h: halber Ansatz

Tabelle 18

Verbindung	9b	9d	9e	9f	9h
einges. Menge Benzylalkohol [g]	39.2	39.2	50.4	50.4	22.8
Ausbeute [g] (% d.Th.)	38.7 (87)	38.1 (86)	34.0 (61)	40.o (72)	17.3 (68)

Tabelle 19

Verbindung	Kp./Fp.	Lit.Kp./Fp.
9b	$Kp._{11}$: 104°C	$Kp._{11}$: 99-100°C[+)]
9d	$Kp._{16}$: 110-113°C	$Kp._{15}$: 116-120°C[++)]
9e	$Kp._{11}$: 150°C	$Kp._{1}$: 103°C[+++)]
9f	$Kp._{0.1}$: 135°C	Fp.: 46°C[++++)]
9g	$Kp._{15}$: 128-129°C	$Kp._{14}$: 134-135°C[++++)]

[+)]Beil.VI/4, 2000 [+++)]Org. S.314 [+++++)]Ber.38,174

[++)]Beil.VI/1, 204 [++++)]Beil.VI/3, 4535

Substituierte Benzylbromide 9c,g,i,k,l durch Einwirkung von Phosphortribromid auf die Alkohole 12[34)]

Tabelle 20

Verbindung	einges. Menge Benzylalk.[g] (Toluol [ml])	einges. Menge PBr_3 [g] (Toluol [ml])	Ausbeute [g] (% d.Th.)
9c	42.3 (0.3 Mol) (325, T)	30.9 (0.11 Mol) (16, T)	55.4(90)
9g	31 (0.1 Mol) (60, T)	14.9 (0.05 Mol+10%) (50, T)	32.8(80)
9i	18.4 (0.14 Mol) (250, T)	14.9 (0.05 Mol+10%) (50, T)	28(100)
9k	29.3 (0.24 Mol) (500, T)	23.7 (0.08 Mol+10%) (60, T)	44.3(100)
9l	12.6 (0.1 Mol) (185, T)	9.9 (0.03 Mol+10%) (20, T)	19(99.5)

Tabelle 21

Verbindung	Kp.	Lit. Kp.
9c	$Kp._{18}$: 127°C	$Kp._{16}$: 127°C [+)]
9g	$Kp._{0.5}$: 91°C	-
9i	$Kp._{15}$: 106-108°C	$Kp._{11}$: 102°C [++)]
9k	$Kp._{14}$: 102-105°C	$Kp._{8}$: 97-98°C [+++)]
9l	$Kp._{14}$: 107-108°C	$Kp._{15}$: 109°C [++++)]

Substituierte Benzylbromide 9n,o,p durch radikalische Seitenkettenhalogenierung der Tolunitrile[35)]

20 g (0.17 Mol) Tolunitril in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff

33.5 g (0.19 Mol) N-Bromsuccinimid

0.9 g (0.004 Mol) Benzoylperoxid[103,104)]

Tabelle 22

Verbindung	9n	9o	9p
Ausbeute [g] (% d.Th.)	31.8 (95)	30.1 (90)	30.5 (91)
Fp. (Lit.Fp.)	73°C (76°C[5+)])	92°C (94-95°C[6+)])	114°C (115-116°C[7+)])

[+)] Beil VI/2, 357 [+++)] Beil.V/2, 293 [5+)] Beil.IX, 470 [7+)] Beil.IX, 499
[++)] Beil.V/2, 285 [++++)] Beil.V/2, 301 [6+)] Beil.IX/2, 326

1-Benzyl-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10 [43]

Eine Mischung von 13 g (0.05 Mol) 1-Cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 8, 9 g (0.07 Mol) Benzylchlorid, 20 ml 50% ige wässrige Natronlauge und 0.1 g Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) werden zwei Stunden unter Stickstoffbegasung bei 30°C gerührt. Das entstandene ölige Produkt gießt man auf eisgekühltes Chloroform und wäscht mehrmals mit Wasser. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat erhält man ein farbloses Öl, das nach mehreren Tagen in farblosen Nadeln auskristallisiert. Eine Vervollständigung der Fällung erreicht man durch Zusatz von einigen Tropfen Methanol p.a.

Ausbeute: 10.5 g (60% d.Th.)
Fp. (MeOH): 133°C
Lit. Fp.: 129°C [24]

$C_{24}H_{18}N_2O$ (Mol.-M. 350.4)

Ber.:	C 82.26	H 5.18	N 7.99
Gef.:	C 81.93	H 5.19	N 8.23

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.8-6.68 (m,14H); 6.33 (d, J=8Hz, 1H); 5.50 (d,J=8Hz,1H); 3.64 (dd, J=5Hz,12Hz,2H);

MS: m/e 350 (M^+, 1%); 324/323 (3%, -CN, -HCN); 259 (100%, $-C_7H_7$)

Substituierte 1-Benzyl-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinoline 10b-p[30]

Allgemeine Vorschrift:

Dreihalskolben mit Rührer, N_2-Einleitungsrohr, Tropftrichter mit Druckausgleich

Zur Lösung von 20.8 g (0.08 Mol) 2-Benzoyl-1-cyan-1.2-dihydroisochinolin 8 in 200 ml abs. Dimethylformamid läßt man unter Rühren, Eiskühlung und Stickstoffbegasung 0.1 Mol des entsprechenden Benzylhalogenids in 100 ml abs. Dimethylformamid zutropfen[a]. Nach langsamer, portionsweiser Zugabe von 5.6 g 50% igem Natriumhydrid (gereinigt durch Waschen mit Petrolether) im Eisbad wird zuerst bei Eiskühlung, anschließend bei Raumtemperatur (Zeiten s. Tabelle 23) gerührt. Man gießt das Gemisch auf 400 ml eisgekühltes Chloroform und gibt langsam

200 ml kalte gesättigte Kochsalzlösung zu. Die organische Phase wird abgetrennt und dreimal mit je 400 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man farblose Kristalle. Die Substanzen sind zur Weiterverarbeitung rein genug, zur Bestimmung der analytischen Daten kristallisiert man um.

Rf (Ethylacetat): 0.8

a) Halber Ansatz bei 10g

Tabelle 23

Verbindung	einges. Menge Benzylhal. [g]	Reaktionszt. Eis/Rt. [Std.]	Rohausbeute [g] (% d.Th.)
10b	15.6	2/1	29.8 (98)
10c	20.1	2/3	25.8 (85)
10d	15.6	2/3	26.4 (87)
10e	23.1	2/1	29.5 (90)
10f	18.6	2/0.5	29.8 (91)
10g	13.5	3.5/0	14.6 (83)
10h	17.0	2/15	22.1 (70)
10i	18.5	2/3	25.4 (98)
10k	18.5	2/2	23.3 (80)
10l	18.5	2/2	21.8 (75)

Fortsetzung Tabelle 23

Verbindung	einges. Menge Benzylhal. [g]	Reaktionszt. Eis/Rt. [Std.]	Rohausbeute [g] (% d.Th.)
10m	15.4	1/5	29.6 (93)
10n	19.6	2/2	21.3 (71)
10o	19.6	2/15	24.0 (80)
10p	19.6	2/15	29.4 (98)

1-(2-Methoxy-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10b

Fp.: 178°C (MeOH)

$C_{25}H_{20}N_2O_2$ (Mol.-M. 380.4)

Ber.:	C 78.90	H 5.30	N 7.36
Gef.:	C 79.02	H 5.41	N 7.32

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.87-6.56 (m, 13H); 6.44 (d, J=8Hz, 1H); 5.6 (d, J=8Hz, 1H); 3.77 (dd, J=27Hz, 13Hz, 2H); 3.42 (s, 3H)

MS: m/e 380 (M^+, 2%); 322 (1%, -CN, $-CH_3OH$); 259 (50%, $-C_8H_9O$); 154 (100%, $-C_6H_5CO$)

1(3-Methoxy-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydro-isochinolin 10c

Fp.: 170°C (EtOH)

$C_{25}H_{20}N_2O_2$ (Mol.-M. 380.4)

Ber.:	C 78.90	H 5.30	N 7.36
Gef.:	C 78.63	H 5.30	N 7.37

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.99-6.20 (m, 13H); 6.38 (d, J=7Hz, 1H); 5.55 (d, J=8Hz, 1H); 3.64 (dd, J=6Hz, 13Hz, 2H); 3.62 (s, 3H);

MS: m/e M^+ fehlt, 259 (50%, $-C_8H_9O$); 233 (3%, -CN); 105 (100%, $=C_6H_5CO$)

1(4-Methoxy-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroiso-chinolin 10d

Fp.: 151°C (EtOH)

$C_{25}H_{20}N_2O_2$ (Mol.-M. 380.4)

Ber.:	C 78.90	H 5.30	N 7.36
Gef.:	C 78.94	H 5.32	N 7.24

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.80-6.83 (m, 9H); 6.74 (s, 4H); 6.36 (d, J=8Hz, 1H); 5.54 (d, J=8Hz, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.59 (dd, J=4Hz,13Hz,2H);

MS: m/e 380 (M^+, 3%); 259 (100%, $-CH_2C_6H_4-CH_3O$); 253 (4%, -CN)

1(3.4-Dimethoxy-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydro-isochinolin 10e

Fp.: 128°C (EtOH)

$C_{26}H_{22}N_2O_3$ (Mol.-M. 410.5)

Ber.:	C 76.08	H 5.40	N 6.82
Gef.:	C 76.22	H 5.46	N 6.73

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.27-6.57 (m, 13H); 6.12 (d, J=8Hz, 1H); 3.90 (s, 8H)

MS: m/e M^+ fehlt, 259 (26%, $-C_9H_{11}O_2$); 233 (37%, -CN)

1(3.5-Dimethoxy-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydro-isochinolin 10f

Fp.: 147°C (MeOH)

$C_{26}H_{22}N_2O_3$ (Mol.-M. 410.5)

Ber.:	C 76.08	H 5.40	N 6.82
Gef.:	C 76.28	H 5.47	N 6.72

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.88-6.93 (m, 9H); 6.44 (d, J=8Hz, 1H); 6.40 (ss, J=3Hz, 1H); 6.04 (ss, J=2Hz, 2H); 5.60 (d, J=8Hz, 1H); 3.66 (dd, J=6Hz, 12Hz, 2H); 3.63 (s, 6H);

MS: m/e 410 (M^+, 3%); 384 (5%, -CN); 306 (7%, $-COC_6H_5$); 278 (80%, $-CH_2CH_2$); 260 (67%, $-H_2O$)

1(3.4.5-Trimethoxy-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10g

Fp.: 127°C (MeOH)

$C_{27}H_{24}N_2O_4$ (Mol.-M. 440.5)

Ber.:	C 73.62	H 5.49	N 6.36
Gef.:	C 73.74	H 5.56	N 6.10

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.82-6.95 (m, 9H); 6.41 (d, J=8Hz, 1H); 6.08 (s, 2H); 5.60 (d, J=8Hz, 1H); 3.80 (s,3H); 3.65 (s, 6H); 4.00-3.43 (m, 2H);

MS: m/e 440 (M^+, 1%); 259 (60%, $-C_{10}H_{11}O_3$) 154 (5%, $-COC_6H_5$)

1(3.4-Methylendioxy-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10h

Fp.: 135°C (MeOH)

$C_{25}H_{18}N_2O_3$ (Mol.-M. 394.4)

Ber.:	C 76.13	H 4.60	N 7.10
Gef.:	C 75.90	H 4.69	N 6.97

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.80-6.17 (m, 12H); 6.40 (d, J=8Hz, 1H); 5.90 (s, 2H); 5.60 (d, J=8Hz, 1H); 3.55 (dd, J=5Hz, 12Hz, 2H)

MS: m/e 394 (M^+, 3%); 367 (6%, $-OCH_2$); 273 (1%, $-C_7H_5O_2$); 259 (100%, $-CH_2$); 233/232 (6%, -CN, -HCN)

1(2-Methyl-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10i

Fp.: 151-152°C (EtOH)

$C_{25}H_{20}N_2O$ (Mol.-M. 364.4)

Ber.:	C 82.39	H 5.53	N 7.69
Gef.:	C 82.32	H 5.58	N 7.61

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.88-6.62 (m, 14H); 6.51 (d, J=8Hz, 1H); 5.73 (d, J=8Hz, 1H); 3.74 (s, 2H); 1.92 (s, 3H);

MS: m/e 364 (M^+, 1%); 338/337 (3%, -CN, -HCN); 259 (80%, $-C_8H_9$); 233 (13%, -CN); 105 (100%, $=COC_6H_5$);

1(3-Methyl-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10k

Fp.: 129°C (EtOH)

$C_{25}H_{20}N_2O$ (Mol.-M. 364.4)

Ber.:	C 82.39	H 5.53	N 7.69
Gef.:	C 82.49	H 5.48	N 7.35

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.83-6.50 (m, 13H); 6.40 (d, J=8Hz, 1H); 5.56 (d, J=9Hz, 1H); 3.63 (d, J=5Hz, 2H); 2.21 (s, 3H);

MS: m/e M^+ fehlt, 259 (100%, $-COC_6H_5$ oder $-C_8H_9$); 233/232 (20%, -CN, -HCN)

1(4-Methyl-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10l

Fp.: 117°C (EtOH)

$C_{25}H_{20}N_2O$ (Mol.-M. 364.4)

Ber.:	C 82.39	H 5.53	N 7.69
Gef.:	C 82.21	H 5.64	N 7.70

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.78-6.53 (m, 13H); 6.34 (d, J=8Hz, 1H); 5.55 (d, J=8Hz, 1H); 3.60 (dd, J=5Hz, 13Hz, 2H); 2.29 (s,3H);

MS: m/e 364 (M^+, 2%); 259 (100%, $-COC_6H_5$ oder $-CH_2C_6H_4CH_3$); 233/232 (15%, -CN, -HCN)

1(2.5-Dimethyl-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydro-isochinolin 10m

Fp.: 215°C (EtOH)

$C_{26}H_{22}N_2O$ (Mol.-M. 378.5)

Ber.:	C 82.51	H 5.86	N 7.46
Gef.:	C 82.45	H 5.80	N 7.41

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.85-6.65 (m, 12H); 6.50 (d, J=8Hz, 1H); 5.72 (d, J=8Hz, 1H); 3.65 (s, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.85 (s, 3H);

MS: m/e 378 (M^+, 5%); 351 (20%, -HCN); 259 (60%, $-C_7H_5(CH_3)_2$); 233/232 (55%, -CN, -HCN); 128 (50%, $-COC_6H_5$);

1(2-Cyano-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroiso-chinolin 10n

Fp.: 197°C (EtOH)

$C_{25}H_{17}N_3O$ (Mol.-M.375.4)

Ber.:	C 79.98	H 4.56	N 11.19
Gef.:	C 79.90	H 4.51	N 11.08

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.95-7.00 (m, 13H); 6.54 (d, J=8Hz, 1H); 5.77 (d,J=8Hz,1H); 3.92 (dd,J=6Hz,13Hz,2H);

MS: m/e 375 (M^+, 12%)

1(3-Cyano-benzyl) -1-cyan-2-benzoyl-1.2dihydroiso-chinolin 10o

Fp.: 157°C (EtOH)

$C_{25}H_{17}N_3O$ (Mol.-M. 375.4)

Ber.:	C 79.98	H 4.56	N 11.19
Gef.:	C 79.18	H 4.50	N 11.18

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.80-6.82 (m, 13H); 6.40 (d, J=8Hz, 1H); 5.61 (d, J=8Hz, 1H); 3.68 (dd, J=3Hz, 13Hz, 2H);

MS: M^+ fehlt, m/e 259 (71%, $-CH_2C_6H_4-CN$); 243/242 (100%, -CN, HCN);

1(4-Cyano-benzyl)-1-cyan-2-benzoyl-1.2-dihydroisochinolin 10p

Fp.: 175°C (EtOH)

$C_{25}H_{17}N_3O$ (Mol.-M. 375.4)

Ber.:	C 79.98	H 4.56	N 11.19
Gef.:	C 80.17	H 4.50	N 11.12

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.63-6.83 (m, 9H); 7.10 (dd, J=11Hz, 8Hz, 4H); 6.40 (d, J=8Hz, 1H); 5.60 (d, J=8Hz, 1H); 3.69 (dd, J=4Hz, 12Hz, 2H);

MS: m/e M^+ fehlt, 259 (100%, $-CH_2C_6H_4CN$)

1-Benzylisochinoline 18

Allgemeine Vorschrift:

Die Suspension von 0.05 Mol 10a-p [a)] und 380 ml Metha-

nol wird mit einer Lösung von 11.2 g (0.2 Mol) Kaliumhydroxid in 80 ml Wasser 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das entstandene zähflüssige Öl auf Wasser gegossen. Nach mehrmaligem Ausschütteln der wässrigen Phase mit Chloroform wäscht man die vereinigten organischen Extrakte zur Entfernung von Kaliumcyanid mit Wasser neutral (pH-Papier!), trocknet über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum und erhält als Rückstand die Basen. Sie sind zur Weiterverarbeitung rein genug. Feste Substanzen werden zur Bestimmung der analytischen Daten umkristallisiert, die flüssigen als Methoiodide charakterisiert. Rf-Wert (Ethylacetat): 0.7
Eingesetzte Menge 10a-p , Ausbeuten s. Tabelle 24

a) Halber Ansatz für 18g

Tabelle 24

Verbindung	einges. Menge 10 [g]	Ausbeute [g] (% d.Th.)
[illegible]	17.5	5.5 (50)
18b	19.0	11.4 (92)
18c	19.0	9.3 (75)

Fortsetzung Tabelle 24

Verbindung	einges. Menge 10 [g]	Ausbeute [g] (% d.Th.)
18d	19.0	9.7 (78)
18e	20.5	13.1 (94)
18f	20.5	13.0 (93)
18g	11.0	5.0 (65)
18h	19.7	12.9 (98)
18i	18.2	11.4 (98)
18k	18.2	9.4 (81)
18l	18.2	8.8 (76)
18m	18.9	11.5 (93)
18o	18.7	11.7 (96)
18p	18.7	9.4 (77)

Methoiodide 29 zur Derivatisierung und Charakterisierung der Basen 18 und der Hydrierungsprodukte 22

100 mg der entsprechenden Base wird mit 2 ml Methyljodid 0.5-1 Stunde unter Rückfluß gekocht, überschüs-

siges Methyljodid im Vakuum abgezogen und der kristalline Rückstand aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

1-Benzyl-isochinolin 18a

Fp.: 54°C (Ether)
Lit. Fp.: 50-52°C [105]
$C_{16}H_{13}N$ (Mol.-M. 219.3)

Ber.:	C 87.64	H 5.97	N 6.39
Gef.:	C 87.84	H 6.05	N 6.28

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.41 (d, J=6Hz, 1H); 8.24-7.0 (m, 5H); 7.19 (s, 5H); 4.63 (s,2H);
MS: m/e 219 (M^+, 100%), 128 (30%, $-CH_2C_6H_5$);

1(2-Methoxy-benzyl)isochinolin 18b

Fp.: 92°C (Ethanol/Ether)
$C_{17}H_{15}NO$ (Mol.-M. 249.3)

Ber.:	C 81.90	H 6.06	N 5.62
Gef.:	C 81.79	H 6.13	N 5.71

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.42 (d, J=6Hz, 1H); 8.25-6.46 (m, 9H); 4.63 (s, 2H); 3.87 (s, 3H);

MS: m/e 249 (M^+, 2%); 218 (33%, $-OCH_3$); 128 (75%, $-C_8H_9O$); 128= C_9H_6N

1(3-Methoxy-benzyl)isochinolin 18c

gelbes Öl

$C_{17}H_{15}NO$ (Mol.-M. 249.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.52 (d, J=6Hz, 1H); 8.34-6.61 (m, 9H); 4.65 (s,2H); 3.74 (s, 3H);

MS: m/e 249 (M^+, 100%); 234 (55%, $-CH_3$); 218 (50%, $-OCH_3$); 128 (33%, $-CH_2C_6H_4$);

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 163°C (EtOH)

$C_{18}H_{18}JNO$ (Mol.-M. 391.2)

Ber.:	C 55.26	H 4.64	N 3.58
Gef.:	C 55.38	H 4.65	N 3.63

1(4-Methoxy-benzyl)isochinolin 18d

Fp.: 73°C (EtOH/Ether)

$C_{17}H_{15}NO$ (Mol.-M. 249.3)

Ber.:	C 81.90	H 6.06	N 5.62
Gef.:	C 81.89	H 6.07	N 5.63

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.50 (d, J=6Hz, 1H); 8.19-6.65 (m, 5H); 7.00 (dd, J=17Hz, 9Hz, 4H); 4.60 (s, 2H); 3.70 (s, 3H);

MS: m/e 249 (M^+, 100%); 234 (48%, $-CH_3$); 218 (30%, $-OCH_3$); 128 (12%, $-CH_2C_6H_4$);

1(3.4-Dimethoxy-benzyl)isochinolin 18e

Fp.: 73°C (EtOH/Ether)

Lit. Fp.: 72.5-74°C [30, 106]

$C_{18}H_{17}NO_2$ (Mol.-M. 279.3)

Ber.:	C 77.40	H 6.13	N 5.01
Gef.:	C 77.30	H 6.15	N 5.09

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.41 (d, J=6Hz, 1H); 8.35-6.68 (m, 8H); 4.58 (s, 2H); 3.78 (s, 6H);

MS: m/e 279 (M^+, 100%); 264 (57%, $-CH_3$); 248 (12%, $-OCH_3$); 233 (26%, $-CH_3$);

1(3.5-Dimethoxy-benzyl)isochinolin 18f

Fp.: 71°C (Ether)

$C_{18}H_{17}NO_2$ (Mol.-M. 279.3)

Ber.:	C 77.40	H 6.13	N 5.01
Gef.:	C 77.27	H 6.34	N 5.00

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.58 (d, J=6Hz, 1H), 8.35-7.30 (m, 5H); 6.51 (ss, J=2Hz, 2H); 6.35 (ss, J=2Hz, 1H); 4.62 (s, 2H); 3.69 (s, 6H);

MS: m/e 279 (M^+, 100%); 248 (12%, $-OCH_3$); 128 (70%, $-C_8H_9O_2$); 128= C_9H_6N

IR (KBr): 3040 (C=C); 2990, 2920, 2820 (CH); 1660, 1580, 1500, 1450 (C=C) cm^{-1}

1(3.4.5-Trimethoxy-benzyl)isochinolin 18g

Fp.: 95°C (EtOH/Ether)

$C_{19}H_{19}NO_3$ (Mol.-M. 309.4)

Ber.: C 73.77 H 6.19 N 4.53

Gef.: C 73.76 H 6.21 N 4.57

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.44 (d, J=6Hz, 1H); 8.40-7.40 (m, 5H); 6.50 (s, 2H); 4.59 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.80 (s, 6H);

MS: m/e 309 (M^+, 100%); 294 (18%, $-CH_3$); 278 (8%, $-OCH_3$); 263 (8%, $-CH_3$); 248 (4%, $-CH_3$); 220 (10%, -CO); 128 (8%, $-C_{10}H_{13}O_3$); 128= C_9H_6N

1(3.4-Methylendioxy-benzyl)isochinolin 18h

Fp.: 80°C (EtOH)

$C_{17}H_{13}NO_2$ (Mol.-M. 263.3)

Ber.: C 77.55 H 4.98 N 5.32

Gef.: C 77.49 H 4.93 N 5.43

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.45 (d, J=5Hz, 1H); 8.27-7.34 (m, 5H); 6.73 (s, 3H); 5.86 (s, 2H); 4.57 (s, 2H);

MS: m/e 263 (M^+, 100%); 204 (45%, $-CH_2O_2CH$)

IR (KBr): 3040 (C=C); 2980, 2930, 2880, 2760 (CH) 1700 (C=C an den beiden O); 1610, 1570, 1550, 1470, 1430 (C=C) cm^{-1}

1(2-Methyl-benzyl)isochinolin 18i

Fp.: 65°C (EtOH/Ether)

$C_{17}H_{15}N$ (Mol.-M. 233.3)

Ber.:	C 87.52	H 6.48	H 6.00
Gef.:	C 87.45	H 6.58	H 5.98

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.53 (d, J=6Hz, 1H); 8.23-6.68 (m, 9H); 4.69 (s, 2H); 2.47 (s, 3H);

MS: m/e 233 (M^+, 85%); 218 (100%, $-CH_3$); 128 (8%, $-C_8H_9$)

IR (KBr): 3050, 3020 (C=C); 2970, 2940, 2920 (CH); 1645, 1590, 1570, 1500, 1470 (C=C) cm^{-1}

1(3-Methyl-benzyl)isochinolin 18k

gelbes Öl

$C_{17}H_{15}N$ (Mol.-M. 233.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.57 (d, J=6Hz, 1H); 8.30-6.84 (m, 9H); 4.66 (s, 2H); 2.20 (s, 3H);

MS: m/e 233 (M^+, 100%); 218 (77%, $-CH_3$); 129/128 (60%, $-C_6H_4CH$, $-C_6H_4CH_2$);

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 226°C (EtOH/Ether)

$C_{18}H_{18}JN$ (Mol.-M. 375.2)

Ber.:	C 57.61	H 4.83	N 3.73
Gef.:	C 57.78	H 4.86	N 3.73

1(4-Methyl-benzyl)isochinolin 181

gelbes Öl

$C_{17}H_{15}N$ (Mol.-M. 233.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.53 (d, J=6Hz, 1H); 8.33-6.90 (m, 9H); 4.64 (s,2H); 2.25 (s, 3H);

MS: m/e 233 (M^+, 100%); 218 (80%, $-CH_3$); 128 (18%, $-CH_2C_6H_4$);

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 224°C (EtOH/Petrolether)

$C_{18}H_{18}JN$ (Mol.-M. 375.2)

Ber.:	C 57.61	H 4.83	3.73
Gef.:	C 57.73	H 4.90	3.86

1(2.5-Dimethyl-benzyl)isochinolin 18m

gelbes Öl

$C_{18}H_{17}N$ (Mol.-M. 247.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.54 (d, J=6Hz, 1H); 8.20-6.53 (m, 8H); 4.60 (s, 2H); 2.29 (ss, J=5Hz, 3H); 2.10 (s, 3H);

MS: m/e 247 (M^+, 93%); 232 (100%, $-CH_3$); 217 (50%, $-CH_3$); 128 (10%, $-C_7H_5$); 128= C_9H_6N

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 203°C (EtOH/Ether)

$C_{19}H_{20}JN$ (Mol.-M. 389.3)

Ber.:	C 58.62	H 5.18	N 3.60
Gef.:	C 58.58	H 5.00	N 3.51

1(3-Cyano-benzyl)isochinolin 18o

Fp.: 78°C (EtOH)

$C_{17}H_{12}N_2$ (Mol.-M. 244.3)

Ber.:	C 83.58	H 4.95	N 11.47
Gef.:	C 83.46	H 5.12	N 11.48

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 8.54 (d, J 6Hz, 1H); 8.54-7.00 (m, 5H); 4.68 (s, 2H);

MS: m/e 244 (M^+, 77%); 128 (100%, $-CH_2-C_6H_4-CN$);

1(4-Cyano-benzyl)isochinolin 18p

Fp.: 93°C (EtOH/Petrolether)

$C_{17}H_{12}N_2$ (Mol.-M. 244.3)

Ber.:	C 83.58	H 4.95	N 11.47
Gef.:	C 83.48	H 4.90	N 11.45

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.64 (d, J=6Hz, 1H); 8.34-7.34 (m, 9H); 4.80 (s, 2H);

MS: m/e 244 (M^+, 100%); 128 (46%, $-C_8H_7CN$)

8H-8-Imino-dibenz[a,g]chinolizin 19 als unerwartetes Produkt der Verseifung von 10o

Herstellung analog der Darstellung der 1-Benzylisochinoline 18, S. 145 aus 18.7 g 10n.

Ausbeute: 10.4 g (85% d.Th)

Fp.: 312°C, gelbe Kristalle (EtOH)

$C_{17}H_{12}N_2$ (Mol.M. 244.3)

Ber.:	C 83.58	H 4.95	N 11.47
Gef.:	C 83.32	H 5.35	N 11.36

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.68 (d, J=8Hz, 1H); 8.23-7.06 (m, 9H); 7.0 (s, 1H); 6.53 (d, J=8Hz, 1H);

^{13}C-NMR (TFE): ppm

Signal-Nr.	gefunden	Aufspaltung	Zuordnung+)
1	152.4	s	8
2	137.6	d	6
3	137.3	s	13a
4	136.3	s	8a
5	134.0	d	5,13
6	133.1	d	9
7	132.2	d	1
8	130.3	d	10,12
9	129.4	s	12a
10	127.9	s	13b
11	125.8	d	2
12	123.2	d	4
13	122.2	d	11
14	117.0	d	5
15	110.7	s	4a

+)Formel mit Bezifferung s.S. 35

MS: m/e 244 (M^+, 100%); 218 (75%, -CN oder $-C_2H_2$);

IR (KBr): 3100-3000 (unges. CH, N=C); 1650 (C=C-NH); 1535, 1515,1500 (Aromaten-C=C) cm^{-1}

Carboxybenzylisochinoline 18q,r durch Hydrolyse der Nitrile 18o,p

Allgemeine Vorschrift:

8 g (0.03 Mol) des Nitrils[a)] werden in 10 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 9.6 g (0.06 Mol) 25%iger wässriger Natronlauge kocht man unter Rückfluß bis kein Ammoniak mehr entweicht. Die Überprüfung erfolgt mit konz. Salzsäure. Dauer der Reaktion: 4–10 Stunden. Anschließend wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum abgezogen, ca. 50 ml Wasser zugegeben und mit konz. Salzsäure angesäuert. Den ausgefallenen farblosen Niederschlag filtriert man ab, wäscht ihn so lange mit Wasser bis das Waschwasser gegen pH-Papier neutral reagiert und trocknet ihn über Kaliumhydroxid bei 40°C im Vakuum.

[a)] Halber Ansatz bei 18q

1(3-Carboxy-benzyl)isochinolin 18g

Ausbeute: 3.45 g (80% d.Th.)

Fp.: 260°C (H_2O/Ether)

$C_{17}H_{13}NO_2$ (Mol.-M. 263.3)

Ber.:	C 77.55	H 4.98	N 5.32
Gef.:	C 77.21	H 5.17	N 5.40

^{1}H-NMR (DMSO): δ(ppm)=8.57 (d, J=6Hz, 1H); 8.30-7.35 (m, 10 H, 1H aust.); 4.72 (s,1H);

MS: m/e 263 (M^+, 100%); 218 (44%, -COOH); 128 (88%, $-CH_2C_6H_4-$);

IR (KBr): 3700-2200 (COOH); 1715 (CO); 1640, 1620, 1590 (C=C) cm^{-1}

1(4-Carboxy-benzyl)isochinolin 18r

Ausbeute: 8.2 g (95% d.Th.)

Fp.: 150°C (H_2O/Ether)

$C_{17}H_{13}NO_2$ (Mol.-M. 263.3)

Ber.:	C 77.55	H 4.98	N 5.32
Gef.:	C 77.50	H 5.21	N 5.24

^{1}H-NMR (DMSO):	δ(ppm)=9.62 (s, austauschbar, 1H); 9.02-8.03 (m, 5H); 7.67 (q , J=14Hz, 9 Hz, 4H); 5.02 (s, 2H)
MS:	m/e 263 (M^+, 10%); 218 (10%, -COOH);
IR (KBr):	3700-2100 (COOH); 1690 (C=O); 1640, 1610 (C=C) cm^{-1}

1(4-Carboxymethyl-benzyl)isochinolin 18s

8 g (0.03 Mol) 1(4-Carboxy-benzyl)isochinolin 18r werden in der Wärme in 10 g (0.3 Mol) Methanol gelöst und nach langsamer Zugabe von 12.8 g (0.09 Mol) Bortrifluoridetherat 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das braune Öl wird mit 20 ml Methanol verdünnt und mit Petrolether (Sdp. 30-60°C) überschichtet. Nach einigen Stunden bilden sich helle Kristalle, die aus Wasser umkristallisiert werden.

Ausbeute: 6.4 g (76% d.Th.)

Fp.: 157°C

$C_{18}H_{15}NO_2$ (Mol.-M. 277.3)

Ber.:	C 77.96	H 5.45	N 5.05
Gef.:	C 77.84	H 5.82	N 5.00

^{1}H-NMR (DMSO): δ(ppm)=8.90-7.40 (m, 10H); 5.06 (s, 2H); 3.83 (s, 3H);

MS: m/e 277 (M^+, 100%); 218 (70%, $-COOCH_3$)

IR (KBr): 3250, 3180, 3140, 3090 (C=C); 2940 (CH); 1710 (C=O); 1630, 1600, 1580 (C=C) cm^{-1}

Substituierte 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinoline 22b-m, 22s durch Hydrierung von substituierten 1-Benzylisochinolinen 18b-m, 18s
1-Cyclohexyl-methyl-isochinolin 23 durch Hydrierung von 1-Benzylisochinolin 18a[26]

a) PtO_2/Trifluoressigsäure, Normaldruck bzw. Anfangsdruck 3 bar

Allgemeine Vorschrift:
Je 5 mmol der 1-Benzylisochinoline 18a-m, 18s werden in 8 ml Trifluoressigsäure in Gegenwart von 100 mg in 2 ml Trifluoressigsäure vorhydriertem Adamskatalysator hydriert. Normaldruck-Hydrierungen werden nach Aufnahme der berechneten zwei Moläquivalente Wasserstoff abgebrochen, Druckreaktionen werden abgebrochen, wenn mittels DC (Kieselgel, Fließmittel: Ethylacetat) kein Ausgangsstoff mehr nachzuweisen ist (Rf-Wert der Hydrie-

rungsprodukte: 0.6). Anschließend alkalisiert man die vom Katalysator abfiltrierte Lösung mit 2N Natronlauge, extrahiert sie mehrmals mit Ether und wäscht die vereinigten organischen Phasen zur Entfernung der Natronlauge gegen pH-Indikator-Papier neutral. Nach Trocknen der Etherauszüge über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die Hydrierungsprodukte 22 in Form farbloser Kristalle bzw. gelber Öle. Feste Hydrierungsprodukte werden zur Analyse umkristallisiert, die flüssigen derivatisiert und analysiert man als Methoiodide, genaue Darstellung s.S. 147.

Tabelle 25

Reaktionsbedingungen:

Methode A: Normaldruck, 21°C, Halbmikro-Grewe-Apparatur (Inhalt: 100 ml)

Methode B: Normaldruck, 21°C, thermostatisierte, doppelwandige Glasapparatur (Inhalt: 30 ml) mit Magnetrührer

Methode C: Anfangsdruck 3 bar, 21°C, Druckapparatur aus Glas (Inhalt: 60 ml) mit Magnetrührer

Methode D: Anfangsdruck 3 bar, 60°C, Druckapparatur aus Glas (Inhalt: 60 ml) mit Magnetrührer

Fortsetzung Tabelle 25

Verbindung	Menge [g] 18	Var.	Hydrierzeit [Std.]	H_2-Verbr. (Mol.-Äqu.) [ml]	Ausb. [g] (%d.Th.)
22a	1.09	A	60	603 (5)	1.08(95)+)
		B	11.5	603 (5)	1.0 (88)+)
	1.09	C	2	- (2)	1.0 (91)
22b	1.24	B	3	241.2 (2)	1.2 (95)
		C	1.75	- (2)	1.1 (87)
22c	1.24	A	26	241.2 (2)	1.23(98)
		B	4	241.2 (2)	1.2 (95)
		C	2.5	- (2)	1.2 (95)
22d	1.24	A	20	241.2 (2)	1.23(98)
		B	2.75	241.2 (2)	1.1 (87)
		C	1.5	- (2)	1.1 (87)
		D+)	0.75	- (5)	1.1 (96)
22e	1.39	B	6.25	241.2 (2)	1.3 (92)
		C	4	- (2)	1.3 (92)

+) Es entstand 1-Cyclohexyl-methyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 23

Fortsetzung Tabelle 25

Verbindung	Menge [g] 18	Var.	Hydrierzeit [Std.]	H_2-Verbr. (Mol.-Äqu) [ml]	Ausb. [g] (%d.Th.)
22f	1.39	B	3.75	241.2 (2)	1.35(96)
		C	2.5	- (2)	1.4 (99)
22g	1.54	B	3.5	241.2 (2)	1.3 (83)
		C	2	- (2)	1.4 (90)
22h	1.31	B	9.75	241.2 (2)	1.0 (75)
		C	3.25	- (2)	1.2 (90)
22i	1.16	B	3.25	241.2 (2)	1.0 (85)
		C	1.75	- (2)	1.1 (93)
22k	1.16	B	14.5	241.2 (2)	1.0 (85)
		C	4	- (2)	1.0 (85)
22l	1.16	B	4	241,2 (2)	1.1 (93)
		C	2.5	- (2)	1.1 (93)
22m	1.23	B	8.75	241.2 (2)	1.2 (96)
		C	5	- (2)	1.0 (80)

Fortsetzung Tabelle 25

Verbindung	Menge [g] 18	Var.	Hydrier-zeit [Std.]	H_2-Verbr. (Mol.-Äqu) [ml]	Ausb. [g] (%d.Th.)
22s	1.38	A	131.5	196.2(1.75)	1.0 (71)
		B	5	241.2 (2)	1.4 (100)
		C	2.75	- (2)	1.3 (93)

1(Cyclohexyl-methyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 23

farbloses Öl

$C_{16}H_{23}N$ (Mol.-M. 229.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.28 (d, J=5Hz, 1H); 6.81 (d, J=5Hz, 1H); 3.0-2.4 (m, 6H); 2.13-1.75 (m, 13H);

MS: m/e 229 (M^+, 6%); 146 (100%, $-C_6H_{11}$); 132 (25%, $-CH_2$); 132= $C_9H_{10}N$

^{13}C-NMR ($CDCl_3$):

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung	berechnet	Zuordnung+)
1	159.3	s	162.9	1
2	145.6	s	148.9	4a
3	144.9	d	146.3	3
4	130.5	s	136.9	8a
5	121.5	d	119.9	4
6	41.9	t	-	-
7	37.8	m	-	-
8	33.3	t	-	-
9	29.3	t	-	-
10	26.3	m	-	-
11	26.2	d	-	1'
12	25.5	m	-	-
13	22.9	m	-	-
14	21.9	m	-	-

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 135°C (EtOH/Petrolether)

$C_{17}H_{26}JN$ (Mol.-M. 371.3)

+)Die Bezifferung erfolgt in der für Isochinoline üblichen Zählweise

Ber.:	C 55.14	H 6.80	N 3.78
Gef.:	C 54.93	H 7.08	N 3.91

1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22a

gelbes Öl

$C_{16}H_{17}N$ (Mol.-M. 223.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.33 (d, J=6Hz, 1H); 7.22 (s, 5H); 6.89 (d, J=5Hz, 1H); 4.17 (s, 2H); 2.93-2.40 (m, 4H); 1.96-1.53 (m, 4H);

MS: m/e 223 (M^+, 100%); 132 (20%, $-C_6H_5$); 132= $C_9H_{10}N$

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 122-124°C

$C_{17}H_{20}JN$ (Mol.-M. 365.3)

Ber.:	C 55.90	H 5.52	N 3.83
Gef.:	C 55.79	H 5.77	N 3.70

1(2-Methoxy-benzyl)5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22b

Fp.: 87°C (EtOH/Ether)

$C_{17}H_{19}NO$ (Mol.-M. 253.3)

Ber.: C 80.60 H 7.56 N 5.53

Gef.: C 80.86 H 7.73 N 5.73

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.32 (d, J=5Hz, 1H); 7.36-6.70 (m, 5H); 4.16 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 2.86-2.34 (m, 4H); 1.93-1.44 (m, 4H);

MS: m/e 253 (M^+, 2%); 222 (75%, $-OCH_3$); 147 (100%, $-C_7H_6O$); 132 (15%, $-CH_3$);

1(3-Methoxy-benzyl)5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22c

Öl

$C_{17}H_{19}NO$ (Mol.-M.253.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.20 (d, J=4Hz, 1H); 7.31-6.53 (m, 5H); 4.10 (s,2H); 3.74 (s, 3H); 2.91-2.41 (m, 4H); 1.98-1.50 (m, 4H);

MS: m/e 253 (M^+, 7%); 238 (1%, $-CH_3$); 222 (5%, $-OCH_3$); 147 (100%, $-C_6H_3$); 132 (23%, $-CH_2$);

IR (NaCl-Krist.): 3040, 3000 (C=C); 2920, 2850, 2820 (CH); 1580, 1560, 1480 (C=C) cm^{-1}

α) Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 175°C (Petrolether)$^{+)}$

$C_{18}H_{22}JNO$ (Mol.-M. 395.3)

$^{+)}$Das zuerst ölige Methoiodid von 22c fällt beim Kochen mit Petrolether kristallin aus.

Ber.:	C 54.69	H 5.61	N 3.54
Gef.:	C 54.54	H 5.83	N 3.45

β) Derivatisiert als Pikrat

Fp.: 114°C

$C_{23}H_{22}N_4O_8$ (Mol.-M. 482.5)

Ber.:	C 57.26	H 4.60	N 11.62
Gef.:	C 56.96	H 4.27	N 11.72

1(4-Methoxy-benzyl)5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22d

Fp.: 38-39°C (Petrolether)

Lit. Fp.: 39°C [17]

$C_{17}H_{19}NO$ (Mol.-M. 253.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.35 (d, J=6Hz, 1H); 7.02 (dd, J=12Hz, 9Hz, 4H); 6.91 (d, J=6Hz, 1H); 4.10 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.30-2.42 (m, 4H); 1.98-1.53 (m, 4H);

MS: m/e 253 (M^+, 47%); 238 (40%, $-CH_3$); 222 (14%, $-OCH_3$); 146 (100%, $-C_7H_7O$); 132 (45%, $-CH_2$);

^{13}C-NMR ($CDCl_3$):

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung	berechnet	Zuordnung +)
1	158.2	s	162.9	1
2	157.4	s	155.9	4'
3	145.8	s	148.9	4a
4	144.8	d	146.3	3
5	130.5	s	130.6	1'
6	130.3	s	136.9	8a
7	128.9	d	128.8	2', 6'
8	121.8	d	119.9	4
9	113.2	d	113.7	3', 5'
10	54.3	q	-	9
11	40.2	t	-	α
12	28.7	t	-	8
13	24.9	t	-	5
14	22.3	t	-	7
15	21.4	t	-	6

Derivatisiert als Methoiodid: (genaue Darstellung s.S. 147)

Fp.: 163°C (Ethanol/Ether)

Lit.Fp.: 167.5[13)]

$C_{18}H_{22}JNO$ (Mol.-M. 395.3)

+) Formel mit Bezifferung befindet sich auf S.61

Ber.:	C 54.69	H 5.61	N 3.54
Gef.:	C 54.45	H 5.78	N 3.59

1(3.4-Dimethoxy-benzyl)5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22e

Fp.: 64-67°C (Petrolether)

Lit.Fp.: 66°C [17]

$C_{18}H_{21}NO_2$ (Mol.-M. 283.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.34 (d, J=5Hz, 1H); 6.92 (d, J=4Hz, 1H); 6.87 (s, 1H); 6.80 (s, 2H) 4.13 (s, 2H); 3.82 (s, 6H); 2.90-2.44 (m, 4H); 2.00-1.44 (m, 4H)

MS: m/e 283 (M^+, 1%); 220 (5%, $-OCH_3$, $-HOCH_3$); 132 (100%, $-C_9H_{11}O_2$)

Derivatisiert als Methoiodid (hygroskopisch)

Fp.: 87°C (EtOH/Ether)

$C_{19}H_{24}JNO_2$ (Mol.-M. 425.3)

Ber.:	C 53.65	H 5.68	N 3.29
Gef.:	C 53.36	H 5.56	N 3.11

1(3.5-Dimethoxy-benzyl)5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22f

Fp.: 46°C (Petrolether)

$C_{18}H_{21}NO_2$ (Mol.-M. 283.4)

Ber.:	C 76.29	H 7.47	N 4.94
Gef.:	C 76.05	H 7.41	N 5.15

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.36 (d, J=5Hz, 1H); 6.94 (d, J=5Hz, 1H); 6.41 (m, 3H); 4.12 (s, 2H) 3.77 (s, 6H); 3.00-2.43 (m, 4H); 1.93-1.57 (m, 4H);

MS: m/e 283 (M^+, 100%); 268 (70%, $-CH_3$); 252 (10%, $-OCH_3$); 147 (50%, $-C_8H_8O_2$); 132 (30%, $-CH_3$);

1(3.4.5-Trimethoxy-benzyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22g

Fp.: 153°C (EtOH/Petrolether)

$C_{19}H_{23}NO_3$ (Mol.-M. 313.4)

Ber.:	C 72.82	H 7.40	N 4.47
Gef.:	C 72.93	H 7.06	N 4.20

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.68 (d, J=6Hz, 1H); 7.45 (d, J=6Hz, 1H); 6.60 (s, 2H); 4.36 (s, 2H)

3.84 (s, 9H); 3.19-2.63 (m, 4H); 2.10-1.17 (m, 4H);

MS: m/e 313 (M^+, 100%), 298 (93%, $-CH_3$); 282 (10%, $-OCH_3$); 267 (10%, $-CH_3$);

1(3.4-Methylendioxy-benzyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinclin 22h

Fp.: 75°C

$C_{17}H_{17}NO_2$ (Mol.-M. 267.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.31 (d, J=5Hz, 1H); 6.90 (d, J=5Hz, 1H); 6.72 (s, 3H); 5.91 (s, 2H) 4.18 (s, 2H); 3.00-2.40 (m, 4H); 1.97-1.44 (m, 4H);

MS: m/e 267 (M^+, 100%), 238 (12%, -HC=O); 146 (90%, $-C_7H_5O_2$); 132= $C_9H_{10}N$

IR (KBr): 3090 (C=C); 2920, 2880, 2770 (CH); 1620, 1585, 1560, 1550, 1500 (C=C) cm^{-1}

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 172°C (EtOH/Petrolether)

$C_{18}H_{20}JNO_2$ (Mol.-M. 409.3)

Ber.:	C 52.83	H 4.93	N 3.42
Gef.:	C 52.80	H 4.99	N 3.54

1(2-Methyl-benzyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22i

Fp.: 57°C (Petrolether)

$C_{17}H_{19}N$ (Mol.-M. 237.3)

Ber.:	C 86.03	H 8.07	N 5.90
Gef.:	C 86.15	H 8.06	N 5.80

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.35 (d, J=6Hz, 1H); 7.35-6.69 (m, 4H); 6.95 (d, J=6Hz, 1H); 4.14 (s, 2H); 2.98-2.42 (m, 4H); 2.33 (s, 3H); 2.00-1.54 (m, 4H);

MS: m/e 237 (M^+, 60%); 222 (100%, $-CH_3$); 147 (10%, $-C_6H_3$); 132 (5%, $-CH_3$);

^{13}C-NMR ($CDCl_3$):

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung	berechnet	Zuordn.+)
1	158.2	s	162.9	1
2	156.6	s	148.9	4a
3	145.5	s	144.8	1'
4	144.9	d	146.3	3
5	130.8	s	137.2	2'
6	128.7	d	129.0	3'
7	127.3	s	136.9	8a
8	126.5	d	127.9	6'
9	121.8	d	125.7	4'
10	119.8	d	125.3	5'

+)Formel mit Bezifferung s.S. 61

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung	berechnet	Zuordn.
11	109.7	d	119.9	4
12	54.8	q	-	9
13	34.4	t	-	α
14	28.9	t	-	8
15	24.7	t	-	5
16	22.4	t	-	7
17	21.6	t	-	6

1(3-Methyl-benzyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22k

gelbes Öl

$C_{17}H_{19}N$ (Mol.-M. 237.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.35 (d, J=5Hz, 1H); 7.10 (s, 3H); 6.95 (d, J=5Hz, 1H); 4.18 (s, 2H) 2.93-2.43 (m, 4H); 2.31 (s, 3H); 2.00-1.50 (m, 4H);

MS: m/e 237 (M^+, 100%); 222 (15%, $-CH_3$); 147 (30%, $-C_6H_3$); 132 (10%, $-CH_3$);

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 98°C (Petrolether), zersetzt sich+)

$C_{18}H_{22}JN$ (Mol.-M. 379.3)

Ber.:	C 57.00	H 5.85	N 3.69
Gef.:	C 57.00	H 5.86	N 3.85

+) Kristallbildung beim Kochen mit Petrolether

1(4-Methyl-benzyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22l

gelbes Öl

$C_{17}H_{19}N$ (Mol.-M. 237.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.36 (d, J=6Hz, 1H); 7.15 (s, 4H); 4.18 (s, 2H); 2.97-2.49 (m, 4H); 2.33 (s, 3H); 1.98-1.60 (m, 4H);

MS: m/e 237 (M^+, 100%); 222 (10%, $-CH_3$); 147 (25%, $-C_6H_3$); 132 (20%, $-CH_3$);

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 130°C (EtOH/Petrolether)

$C_{18}H_{22}JN$ (Mol.-M. 379.3)

Ber.:	C 57.00	H 5.85	N 3.69
Gef.:	C 57.05	H 5.84	N 3.80

1(2.5-Dimethyl-benzyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22m

gelbes Öl

$C_{18}H_{21}N$ (Mol.-M. 251.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.34 (d, J=5Hz, 1H); 7.23-6.50 (m, 4H); 4.07 (s, 2H); 2.93-2.37 (m, 4H) 2.27 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 1.93-1.56 (m, 4H);

MS: m/e 251 (M^+, 56%); 236 (100%, $-CH_3$); 221 (6%, $-CH_3$); 132 (100%, $-C_9H_{11}$);

Derivatisiert als Methoiodid

Fp.: 191°C (EtOH/Ether)

$C_{19}H_{24}JN$ (Mol.-M. 393.3)

Ber.:	C 58.02	H 6.15	N 3.56
Gef.:	C 57.78	H 6.30	N 3.68

1(4-Carboxymethyl-benzyl)5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22s

Fp.: 57-59°C (Petrolether)

$C_{18}H_{19}NO_2$ (Mol.-M. 281.4)

Ber.:	C 76.84	H 6.81	N 4.98
Gef.:	C 76.81	H 6.74	N 4.53

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=8.36 (d, J=5Hz, 1H); 7.68 (dd, J=33Hz, 8Hz, 4H); 6.94 (d, J=5Hz, 1H); 4.24 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 2.90-2.40 (m, 4H); 1.97-1.54 (m, 4H);

MS: m/e 281 (M^+, 100%); 266 (10%, $-CH_3$); 250 8%, $-OCH_3$); 222 (12%, -C=O); 147 (14%, $-C_6H_3$); 132 (25%, $-CH_3$);

Derivatisiert als Pikrat

100 mg 22s werden mit 10 ml gesättigter ethanolischer Pikrinsäurelösung versetzt, im Kühlschrank mehrere Std. stehengelassen und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert.

Fp.: 170°C (EtOH/Ether)

$C_{24}H_{22}N_4O_9$ (Mol.-M. 510.5)

Ber.:	C 56.47	H 4.34	N 11.00
Gef.:	C 56.56	H 4.34	N 10.91

b) Pd/C (10%), Eisessig p.a., 3 bar Anfangsdruck, 60°C

Allgemeine Vorschrift:

Ein Gemisch von 5 mmol 1-Benzyl-isochinolin 18a-m, 18s und 10 ml Eisessig p.a. wird unter Rühren mit aufgesetztem Kühler auf 60°C erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Diese überführt man in eine Druckapparatur aus Glas, in der sich 180 mg in 2 ml Eisessig p.a. vor-

hydrierter Katalysator befinden und spült mit 2 ml heißem Eisessig p.a. nach. Die Hydrierung erfolgt bei 3 bar Anfangsdruck, 60°C. Von der noch warmen Lösung filtriert man den Katalysator ab und wäscht mit Eisessig nach+) . Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie unter a) beschrieben.

+)Bei Ansätzen mit 50 mmol 18d wird in Abänderung obiger Vorschrift der Eisessig im Wasserstrahlvakuum größtenteils abdestilliert und der Rückstand mit ca. 50 ml Wasser versetzt. Die anschließende Alkalisierung und die weitere Aufarbeitung erfolgen wie oben beschrieben.

Es entstehen wenige % eines Nebenproduktes. Es handelt sich hierbei um das im Pyridinring hydrierte Isochinolinderivat 25.
Die Trennung von 22 und 25 erfolgt wie auf S.184 beschrieben.

Hydrierzeiten, eingesetzte Mengen 18a-m, 18s, Ausbeuten, s. Tabelle 26

Tabelle 26

Verb.	einges. Menge 18 [g]	Hydrierzeit [Std.]	Ausbeute[a] [g] (%d.Th./korr.[b])
22a	1.09	2.5	1.0 (91)
22b	1.24	2.5	1.1 (87)
22c	1.24	3	1.1 (87)
22d	1.24	1.75	1.2 (95)
	3.80	2	3.8 (98/88)
	12.40	3.5	12.2 (97)
22e	1.39	5	1.3 (92)
22f	1.39	3	1.2 (85)
22g	1.54	2.5	1.5 (96)
22h	1.31	4	1.3 (98)
22i	1.16	3.25	1.2 (100)
	10.7	3,25	10.9 (100)
22k	1.16	3	1.1 (93)
22l	1.16	6	1.0 (85)
22m	1.23	6	1.2 (96)
22s	1.38	3.5	1.35 (96)

a) Die Ausbeuten beziehen sich auf die Rohprodukte

b) Ausbeute nach Abtrennung von 25d

N-Acetyl-1(4-methoxy-benzyl)-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin 28

Trennung von 5.6.7.8-Tetrahydroisochinolinen 22 und 1.2.3.4-Tetrahydroisochinolinen 25 mittels N-Acylierung

3.8 g des bei der Hydrierung von 18d nach Methode b) entstandenen Rohproduktes werden in 50 ml frisch destilliertem Acetanhydrid gelöst, 15 Stunden bei Raum - temperatur stehengelassen, anschließend 1/2 Stunde rückflußgekocht. Nach Abdestillieren des überschüssigen Acetanhydrids im Wasserstrahlvakuum säuert man im Eisbad mit 2N Salzsäure an und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Ether. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man farblose Kristalle.

Ausbeute: 200mg

Fp.: 135°C (EtOH/Petrolether)

$C_{19}H_{21}NO_2$ (Mol.-M. 295.4)

Ber.:	C 77.26	H 7.17	N 4.74
Gef.:	C 77.21	H 7.12	N 4.75

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ=7.46-6.66 (m, 4H); 7.06 (q, J=7Hz, 4Hz, 4H); 5.80 (t, 6Hz); 4.85 (q) insges. 2 H; 3.80 (ss, J=2Hz, 3H); 3.80-2.57 (m,5H); 2.12, 1.53 (2s, 3H);

MS: m/e 295 (M^+, 13%); 252 (20%, $-COCH_3$);
174 (100%, $-CH_2C_6H_4OCH_3$);

Röntgenstrukturanalyse:

Die Verbindung kristallisierte aus einer Ethanol/Petrolether-Mischung in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/a$ mit Zellkonstanten

a=7.567(1) Å, b=12.482(3) Å, c=17.394(3) Å,

α=78.89(2)°, $\beta=\gamma$=90°, Z=4

$D_{gem.}$=1.263 g cm^{-3}, $D_{ber.}$=1.280 g cm^{-3}.

Auf einem Nicolet R3m Diffraktometer wurde ein Kristall der Größe 0.5x0.4x0.1 mm vermessen. Die Zellkonstanten wurden durch Least-Squares-Verfahren an 25 Reflexen bestimmt. Mit CuK_α Strahlung (Graphit-Monochromator) wurden im Ω-Scan 2173 unabhängige Reflexe vermessen, von denen 707 nicht beobachtet waren ($I<2\sigma(I)$). L_p-Korrekturen wurden in der üblichen Weise angebracht und mit Wilson-Statistik skaliert.

Die Struktur wurde mit direkten Methoden des Programmsystems SHELXTL [11] gelöst. Zur Phasenbestimmung wurden die 200 höchsten E-Werte verwendet und damit 22 Phasensätze errechnet. Eine E-Fouriersynthese mit dem besten Phasenansatz (nach NQEST-Kriterien) zeigte bereits alle Atome. Anschließende Verfeinerungscyclen konvergierten anisotrop bei 7.9%. Die Positionen der Wasserstoffatome wurden berechnet.

Tabelle 27

Lage und Schwingungsparameter der Nicht-H_2-Atome (mit Standardabweichungen in Klammern)

Die Temperaturfaktoren ($x10^4$) sind def. nach $\exp.\left[-2\pi^2(U_{11}h^2a^{*2}+\ldots 2U_{12}hK_a^{*}b^{*})\right]$

	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N(2)	.98840(60)	.25187(36)	.27966(26)	340(27)	425(29)	478(29)	-103(23)	23(23)	-32(24)
O(8)	.74431(61)	.04656(33)	-.02195(23)	632(29)	677(28)	503(25)	-269(22)	138(23)	-147(25)
O(11)	1.25599(59)	.17642(40)	.27113(31)	331(25)	917(37)	1233(44)	-298(33)	188(28)	27(27)
C(1)	.79612(68)	.24638(45)	.29341(32)	265(31)	416(33)	515(35)	-147(27)	-17(27)	-29(26)
C(3)	1.06563(87)	.36066(50)	.27482(37)	444(39)	559(40)	716(45)	-134(34)	109(35)	-177(35)
C(4)	1.04441(88)	.39681(55)	.35217(39)	553(44)	583(42)	809(49)	-240(38)	-62(39)	-137(37)
C(4a)	.86193(81)	.37390(51)	.38724(35)	414(36)	619(42)	505(37)	-247(33)	-83(30)	12(32)
C(5)	.80886(99)	.42257(60)	.44901(39)	804(55)	849(53)	687(47)	-489(42)	-320(42)	237(46)
C(6)	.64739(102)	.39594(63)	.48582(38)	872(56)	1095(62)	503(42)	-355(42)	-113(40)	526(51)
C(7)	.53308(98)	.32394(56)	.45932(35)	671(48)	817(51)	449(39)	- 18(35)	64(36)	204(41)
C(8)	.58588(84)	.27826(51)	.39660(33)	493(38)	593(40)	460636)	-141(31)	52(33)	64(35)
C(8a)	.74984(78)	.30090(43)	.36073(34)	419(34)	384(31)	344(30)	- 87(25)	-8(28)	64(28)
C(α)	.69094(79)	.29609(44)	.21757(30)	467(37)	404(33)	422(33)	-117(26)	-67(29)	129(30)

Fortsetzung Tabelle 27

	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1')	.71004(71)	.23124(43)	.15309(30)	353(33)	393(31)	383(31)	-120(25)	-6(27)	11(27)
C(2')	.59470(75)	.14528(44)	.14904(32)	328(32)	479(35)	474(35)	-152(28)	66(28)	-40(29)
C(3')	.61036(71)	.08480(45)	.09068(31)	438(38)	372(32)	421(33)	-100(26)	-15(30)	-72(31)
C(4')	.74116(79)	.11129(44)	.03418(30)	452(35)	446(33)	346(30)	- 94(26)	-26(28)	-9(30)
C(5')	.85568(79)	.19594(48)	.03625(32)	456(37)	616(40)	371(34)	-147(30)	143(29)	-131(33)
C(6')	.83844(83)	.25585(48)	.09573(34)	512(38)	460(37)	536(38)	-117(31)	32(32)	-196(32)
C(7')	.86268(100)	.07703(63)	-.08642(36)	746(52)	901(54)	475(41)	-254(38)	169(38)	-92(45)
C(9)	1.09547(81)	.16530(50)	.27668(33)	405(36)	554(39)	457(37)	- 71(30)	16(30)	28(34)
C(10)	1.01012(89)	.05617(49)	.27773(39)	560(44)	542(4.)	674(45)	-173(36)	-30(36)	209(36)

Tabelle 28

Atomabstände der Verbindung 28

C-1/N-2	1.484	C-α/C-1	1.583
C-1/C-8a	1.525	C-α/C-1'	1.535
C-1/C-α	1.583	C-1'/C-2'	1.413
N-2/C-1	1.484	C-1'/C-6'	1.404
N-2/C-3	1.471	C-1'/C-α	1.535
N-2/C-9	1.366	C-2'/C-1'	1.413
C-3/N-2	1.471	C-2'/C-3'	1.406
C-3/C-4	1.544	C-3'/C-2'	1.406
C-4/C-3	1.529	C-3'/C-4'	1.388
C-4/C-4a	1.544	C-4'/C-3'	1.388
C-4a/C-4	1.544	C-4'/C-5'	1.412
C-4a/C-5	1.405	C-4'/O-8'	1.394
C-4a/C-8a	1.402	C-5'/C-4'	1.412
C-5/C-4a	1.405	C-5'/C-6'	1.399
C-5/C-6	1.425	C-6'/C-1'	1.404
C-6/C-5	1.425	C-6'/C-5'	1.399
C-6/C-7	1.430	C-7/O-8'	1.444
C-7/C-6	1.430	C-9/N-2	1.366
C-7/C-8	1.398	C-9/O-11	1.236
C-8/C-7	1.398	C-9/C-10	1.526
C-8/C-8a	1.409	O-8'/C-4'	1.394
C-8a/C-1	1.525	O-8'/C-7'	1.444
C-8a/C-4a	1.402	O-11/C-9	1.236
C-8a/C-8	1.409		

Tabelle 29

Atomwinkel der Verbindung 28

C-1,N-2,C-3	115.8	C-2',C-1', C-6'	119.6
C-1,N-2,C-9	123.0	C-2',C-1',C-α	119.8
C-3,N-2,C-9	121.1	C-α,C-1',C-6'	120.5
N-2,C-1,C-8a	109.4	C-1',C-2',C-3'	120.1
C-9,C-1,C-8a	110.8	C-2',C-3',C-4'	118.7
N-2,C-3,C-4	108.6	C-3',C-4',C-5'	122.6
C-4,C-3,C-4a	111.3	C-5',C-4',O-8'	122.4
C-1',C-4a,C-8a	119.8	C-3',C-4',O-8'	114.9
C-4,C-4a,C-8a	121.9	C-4',C-5',C-6'	117.7
C-1',C-4a,C-4	118.2	C-1',C-6',C-5'	121.1
C-4a,C-5,C-6	119.0	C-4',O-8',C-7'	118.0
C-5,C-6,C-7	121.4	C-10,C-9,C-11	121.3
C-6,C-7,C-8	117.5	N-2,C-9,C-10	119.1
C-7,C-8,C-8a	121.5	N-2,C-9,O-11	119.5
C-4a,C-8a,C-8	120.6		
C-1,C-8a,C-8	117.1		
C-1,C-8a,C-4a	122.3		
C-1,C-α,C-1'	110.3		

Gereinigtes 1(4-Methoxy-benzyl)-5.6.7.8-tetrahydro-isochinolin 22d erhält man durch Alkalisierung der wässrigen Phase mit 2N Natronlauge und Extraktion mit Ether. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 22d als farbloses Öl.

Ausbeute: 3.4 g (88% d. Th.)
Fp. des Methoiodids: 163°C
Die physikalischen und analytischen Daten bestätigen die Verbindung.

c) Ru/C (10%), Anfangsdruck 3 bar

Allgemeine Vorschrift:

0.5 g (0.002 Mol) 18d bzw. 18a werden in einer Druck-Apparatur aus Glas mit 0.5 g Ruthenium/C (10%) bei 3 bar Anfangsdruck hydriert.

Lösungsmittel, Reaktionsbedingungen, Hydrierzeiten, Ausbeuten s. Tabelle 30:

Tabelle 30

Verb.	Temperatur	Lösungsmittel (ml)	Hydrierzeit [Std.]	Ausbeute [g] (% d.Th.)
18a	95°C	EtOH/H_2O (4/1)	16	0.45 (100)
18d	21°C	EtOH/H_2O (19/1)	hydr. nicht	-
	95°C	EtOH/H_2O (4/1)	8	0.5 (100)
	21°C	Eisess./H_2O (4/1)	hydr. nicht	-
	60°C	Eisess. /H_2O (4/1)	48	0.5 (100)
	95°C	Eisess./H_2O (4/1)	7.5	0.5 (100)

1(3-Hydroxy-benzyl)-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22t [62]

1 g (4 mmol) 22c wird mit 5 ml Bromwasserstoffsäure (48%) 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die noch heiße Lösung gießt man auf 20 ml Wasser und alkalisiert sie mit 6N Ammoniak. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 0.9 g (95% d.Th.)

Fp.: 203°C

$C_{16}H_{17}NO$ (Mol.-M. 239.3)

Ber.:	C 80.30	H 7.16	N 5.85
Gef.:	C 80.08	H 6.91	N 5.87

^{1}H-NMR (DMSO): δ(ppm)=9.87 (s,1H, verbreitert, austauschbar); 8.17 (d, J=5Hz, 1H); 7.20-6.98 (m, 1H); 6.93 (d, J=5Hz, 1H); 6.70-6.40 (m, 3H); 3.96 (s, 2H); 2.86-2.33 (m, 4H); 2.09-1.49 (m, 4H);

MS: m/e 239 (84%); 238 (100%); 222 (7%, -OH); 147 (55%, $-C_6H_3$); 132 (15%, $--CH_3$);

Die Substanz ist sublimierbar und auf diese Weise sehr gut zu reinigen.

1(3'Tetrazolyl-oxy-benzyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 28 [63]

Die Mischung von 0.6 g (2.5 mmol) 22t, 0.45 g (2.5 mmol) 1-Phenyl-5-chlor-tetrazol, 0.7 g (5 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und 10 ml Aceton wird unter Rühren 5 Stunden bei Rückflußtemperatur erhitzt. Zu der noch heißen Lösung gibt man 20 ml Wasser und stellt sie in ein Eisbad. Nach einigen Stunden bilden sich farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.8 g (83% d.Th.)

$C_{23}H_{21}N_5O$ (Mol.-M. 383.4)

Fp.: 132°C

^{1}H-NMR (DMSO): δ(ppm)=8.33 (d, J=5Hz, 1H); 8.10-7.60 (m, 6H); 7.60-7.20 (m, 3H); 7.08 (d, J=5Hz, 1H); 4.20 (s, 2H); 2.93-2.41 (m, 4H); 2.02-1.50 (m, 4H);

MS: m/e 383 (55%); 238 (100%, $-C_7H_5N_4$); 147 (72%, $-OC_6H_3$); 132 (20%, $-CH_3$)

1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22a durch Hydrogenolyse des Phenolethers 28 mit Pd/C (10%)

0.25 g (0.65 mmol) 28 in 4 ml Ethanol werden mit 100 mg Pd/C (10%) versetzt und bei Normaldruck, 39°C hydriert.
Wasserstoff-Aufnahme: 17 ml (1 Mol-Äquivalent)
berechnete H_2-Aufnahme bei 39°C: 16.6 ml
Hydrierzeit: 4.5 Std.
Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird im Vakuum eingeengt, mit 20 ml Chloroform versetzt und mit je 50 ml 10%iger Natronlauge und 50 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und erhält reines 1-Benzyl-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin 22a.
Ausbeute: 0.15 g (100% d.Th.)
$C_{16}H_{17}N$ (Mol.-M. 223.3)

Die analytischen Daten entsprechen der durch Hydrierung hergestellten Verbindung 22a

Darstellung der Methojodide 29

Allgemeine Vorschrift:
Die entsprechende Menge des jeweiligen 5.6.7.8-Tetra-

hydroisochinolins 22d,g,h,i (s. Tab.31) wird mit Methyliodid 1/2 - 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, überschüssiges Methyliodid im Vakuum abgezogen und der kristalline Rückstand aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

Tab. 31

Verbindung	einges. Menge 22 [g] (Mol)	ml MeJ	Ausbeute (% d.Th.)
29d	4.5 (0.018)	10	7.0 (100)
29g	0.5 (0.0016)	1	0.7 (100)
29h	0.2 (0.00075)	1	0.3 (100)
29i	2.2 (0.009)	5	3.5 (100)

1(4-Methoxy-benzyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinolin, Methoiodid 29d

Fp.: 163°C

$C_{18}H_{22}JNO$ (Mol.-M. 395.3)

Analysendaten s.S. 173, 174

1(3.4.5-Trimethoxy-benzyl) 5.6.7.8-tetrahydroisochinolin, Methoiodid 29g

Fp.: 147°C

$C_{20}H_{26}JNO_3$ (Mol.-M. 455.3)

Ber.:	C 52.76	H 5.75	N 3.08
Gef.:	C 52.59	H 5.69	N 3.00

1(3.4-Methylendioxy-benzyl)-5.6.7.8-tetrahydroisochinolin, Methoiodid 29h

Fp.: 172°C

$C_{18}H_{20}JNO_2$ (Mol.-M. 408.8)

Ber.:	C 52.83	H 4.93	N 3.42
Gef.:	C 52.80	H 4.99	N 3.54

1(2-Methyl-benzyl)-5.6.7.8-tetrahydrobenzylisochinolin Methoiodid 29i

Fp.: 158°C

$C_{18}H_{22}JN$ (Mol.-M. 379.3)

Ber.:	C 57.00	H 5.85	N 3.69
Gef.:	C 56.64	H 5.96	N 3.48

Substituierte 1-Benzyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydroisochinoline 30d,g,h,i durch Reduktion der Methoiodide 29d,g,h,i mit Natriumborhydrid

Allgemeine Vorschrift:

Zur Suspension von 0.9 g Natriumborhydrid in 15 ml Wasser läßt man unter Rühren und Eiskühlung die Lösung von 9 mmol des betreffenden Methoiodids[+)] in 60 ml Ethanol und 60 ml 2N Natronlauge langsam zutropfen. Dabei entfärbt sich die zugetropfte Lösung. Man rührt zwei Stunden bei Eiskühlung und weitere 15 Stunden bei Raumtemperatur und säuert anschließend zur Zersetzung des überschüssigen Borhydrids unter Eiskühlung vorsichtig mit 2N Salzsäure an. Nach Entfernung des Ethanols im Vakuum wird mit 6N Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Als Rückstand bleiben gelbliche Öle, die über eine Kieselgelsäule gereinigt werden.

Fließmittel: $CHCl_3$: MeOH : NH_3 (6n)
19 : 1 : 0.1

[+)] 30g: 1.5 mmol Methoiodid in 10 ml Ethanol, 10 ml 2n Natronlauge; 0.14 g Natriumborhydrid in 2 ml Wasser

+) 30h: 0.8 mmol Methoiodid in 5 ml Ethanol, 5 ml 2N Natronlauge; 0.08 g Natriumborhydrid in 1 ml Wasser

Tabelle 32

Verbindung	einges. Menge 29 [g]	Rohausbeute [g]	Ausbeute [g] (% d.Th.) nach Säulenchromatogr.
30d	3.55	2.5	2.0 (83)
30g	0.7	0.5	0.45 (90)
30h	0.3	0.2	0.15 (75)
30i	3.4	2.2	2.0 (87)

Die Verluste bei der Reinigung durch Säulenchromatographie sind tw. auf Adsorption der Substanz am Kieselgel zurückzuführen.

1(4-Methoxy-benzyl)-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydroisochinolin 30d

Öl (kristallisiert nach einiger Zeit leicht an)

$C_{18}H_{25}NO$ (Mol.-M. 271.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): die Spektrendaten befinden sich auf

S.101

MS: m/e 271 (M^+, 2%); 150 (100%, $-CH_2-C_6H_4-OCH_3$); 121 (80%, $-NCH_3$);

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$)

Signal-Nr.	ppm	Aufspaltung	ber.	Zuordnung+)
1	157.4	s	155.9	4'
2	132.6	s	135.7	8a
3	129.7	d(2)	128.8	2',6'
4	128.9	s	130.6	1'
5	127.0	s	128.3	4a
6	113.1	d(2)	113.7	3',5'
7	66.0	d	-	1
8	54.8	q	45.9	10'
9	47.1	t	-	-
10	42.5	q	-	9
11	35.6	t		
12	29.8	t		
13	28.0	t		
14	27.6	t		
15	22.9	t		
16	22.6	t		

+)Formel mit Bezifferung S.102

Derivatisiert als Methoiodid:

Fp.: 225°C (EtOH)

$C_{19}H_{28}JNO$ (Mol.-M. 413.3)

Ber.:	C 55.21	H 6.83	N 3.39
Gef.:	C 55.12	H 6.94	N 3.39

1(3.4.5.-Trimethoxy-benzyl)-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydroisochinolin 30g

Öl

$C_{20}H_{29}NO_3$ (Mol.-M. 331.5)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=6.60 (s,2h); 3.85 (s, 9H); 3.03-2.50 (m, 3H); 2.87 (s, 2H); 2.42 (s, 3H); 2.21-1.37 (m, 10 H);

MS: m/e 331 (1%); 150 (100%, $-CH_2-C_6H_2-(OCH_3)_3$

Derivatisiert als Methoiodid:

Fp.: 103°C

$C_{21}H_{32}JNO_3$ (Mol.-M. 473.4)

Ber.:	C 53.28	H 6.82	N 2.96
Gerf:	C 53.35	H 6.76	N 2.96

1(3.4-Methylendioxy-benzyl)-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydroisochinolin 30h

Öl

$C_{18}H_{23}NO_2$ (Mol.-M. 285.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=6.86 (ss, J=1Hz, 1H); 6.76 (ss, J=1Hz, 2H); 5.94 (s, 2H); 3.10-2.47 (m, 2H); 2.81 (s, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.13-1.34 (m, 11 H);

MS: m/e=285 (M^+, 12%); 150 (100%, $-CH_2-C_6H_3-O_2CH_2$); 135 (35%, $-CH_3$);

Derivatisiert als Methoiodid:

Fp.: 107°C (EtOH)

$C_{19}H_{26}JNO_2$ (Mol.-M. 427.3)

Ber.:	C 53.40	H 6.13	N 3.27
Gef.:	C 53.45	H 6.28	N 3.22

1(2-Methyl-benzyl)-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-isochinolin 30i

Fp.: 152°C

$C_{18}H_{25}N$ (Mol.-M. 255.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.47-7.02 (m, 4H); 3.16-2.57 (m, 2H); 2.90 (s, 2H); 2.38 (s, 6H); 2.13-1.34 (m, 11 H);

MS: m/e 255 (M^+, 4%); 150 (100%, $-CH_2-C_6H_4-CH_3$);

^{13}C-NMR ($CDCl_3$):

Signal-Nr.	ppm	Aufspaltung	ber.	Zuordnung +)
1	138.4	s	144.8	1'
2	135.4	s	135.7	8a
3	129.3	d	129.0	3'
4	129.1	d,s	127.9; 137.2	2'/6'
5	126.3	s	128.3	4a
6	125.1	d	125.7	4'
7	125.0	d	125.3	5'
8	64.5	d	-	1
9	45.4	t	-	-
10	41.8	q	45.9	9
11	33.9	t		
12	29.6	t		
13	28.0	t		
14	26.3	t		
15	22.7	t		
16	22.4	t		
17	19.3	q		

+) Formel mit Bezifferung s.S.103

Derivatisiert als Methoiodid:

Fp.: 230°C

$C_{19}H_{28}JN$ (Mol.-M. 379.3)

Ber.:	C 57.43	H 7.10	N 3.52
Gef.:	C 57.43	H 7.10	N 3.53

3-Hydroxy-N-methyl-morphinan 2d

200 mg (0.7 Mol) des Borhydrid-Reduktionsproduktes 29d werden mit 1.8 g 48%iger Bromwasserstoffsäure versetzt und unter Rückfluß 40 Stunden auf 140°C erhitzt. Die braune Lösung alkalisiert man mit 6N Ammoniak, schüttelt mit Chloroform aus und wäscht die organische Phase mit Wasser. Nach Trocknen des Chloroform-Extraktes über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Den öligen Rückstand versetzt man mit 10 ml Ether und erhält nach dessen Entfernung im Vakuum weiße Kristalle.

Rohausbeute: 200 mg (105% d.Th)

Die Substanz wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt. Dazu löst man sie in 3 ml Methanol und 3 ml Chloroform, eluiert zuerst mit 300 ml Chloroform, anschließend mit $CHCl_3/MeOH/NH_3$(6N) (300 : 300 : 10). Fraktion 2 enthält 2d .

Ausbeute: 150 mg (79% d.Th.)

Die Ausbeutedifferenz wird tw. auch durch Adsorptionsverluste bei der säulenchromatographischen Reinigung bedingt.

Fp.: 249°C

Lit.Fp.: 252°C[17)]

$C_{17}H_{23}NO$ (Mol.-M. 257.4)

Ber.:	C 79.33	H 9.01	N 5.44
Gef.:	C 79.38	H 8.95	N 5.41

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.54-7.20 (verbr. Singulett, austauschbar, 1H); 7.20-6.60 (m, 3H); 3.24-2.67 (m, 3H); 2.50 (s, 3H); 2.67-0.45 (m, 13 H);

MS: m/e 257 (M^+, 10%); 242 (2%, $-CH_3$); 228 (3%, $'NCH_3$); 214 (2%, $-CH_2$); 200 (3%, $-CH_2$);

^{13}C-NMR (FFE):

Signal-Nr.	ppm	Aufspaltung	ber.	Zuordnung+)
1	156.1	s	152.6	3
2	141.3	s	148.3	12
3	132.0	d	129.3	1
4	128.5	s	133.8	11
5	117.5	d	113.7	4
6	114.8	d	113.2	2
7	65.2			
8	51.9			
9	46.5			
10	43.5			
11	42.0			
12	38.2			
13	37.4			
14	28.1			
15	27.7			
16	25.6			
17	23.5			

+) Formel mit Zuordnung s.S. 110

1-Methyl-N-methyl-morphinan 2i

2oo mg (0.8 mmol) des Borhydrid-Reduktionsproduktes 29i werden mit 2.5 g 48%iger Bromwasserstoffsäure versetzt und 20 Stunden bei 140°C rückflußgekocht. Man alkalisiert die braune Lösung mit 2N Natronlauge und schüttelt mit Chloroform aus. Nach dem Waschen der organischen Phase mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Zugabe von 10 ml Ether erhält man farblose Kristalle, die nach dem Lösen in Ethanol/Chloroform (1:1) säulenchromatographisch gereinigt werden.

Sorptionsmittel: Kieselgel

Fließmittel: $CHCl_3$: MeOH : NH_3 (6n)
18 : 2 : 0.2

Rohausbeute: 200 mg (100% d.Th.)

Ausbeute nach der säulenchromatographischen Reinigung:
170 mg (85% d.Th.)

Fp.: 59-62°C

$C_{18}H_{25}N$ (Mol.-M. 255.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.30-6.92 (m, 3H); 3.54-0.68 (m, 19 H); 2.21 (s, 3H);

MS: m/e 255 (M^+, 100%); 240 (81%, $-CH_3$); 226 (48%, $-NH_3$); 212 (43%, $-CH_2$); 198 (76%, $-CH_2$); 150 (100%, $-CH_2-C_6H_4CH_3$);

Derivatisiert als Methoiodid:

Fp.: 135°C (EtOH/Ether)

$C_{19}H_{28}JN$ (Mol.-M. 397.3)

Ber.:	C 57.43	H 7.10	N 3.53
Gef.:	C 57.40	H 7.21	N 3.45

3-Methoxy-N-methyl-morphinan 2u

a) Darstellung des Diazomethans [107]

10 ml 96%iges Ethanol werden mit einer Lösung von 2 g Kaliumhydroxid in 3 ml Wasser gemischt und in einem 250 ml Dreihalskolben, der mit Gaseinleitungsrohr, Tropftrichter und Destillationsaufsatz versehen ist, unter N_2-Begasung destilliert. Die Vorlage befindet sich in einem Eis-Kochsalzgemisch. Nun läßt man eine Lösung von 8.6 g p-Toluolsulfonsäure-N-nitroso-methylamid in 50 ml Ether langsam zutropfen. Nach Beendigung der Zugabe der Nitrosoverbindung wird noch solange Ether zugegeben, bis das Destillat farblos übergeht (ca. 20 ml).

b) 3-Methoxy-N-methyl-morphinan 2u durch Veretherung von 3-Hydroxy-N-methyl-morphinan 2d

150 mg (0.6 mmol) 2d werden in 6 ml Methanol/Chloroform/Wasser (1:1:1) gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 10 ml der etherischen Diazomethanlösung versetzt. Sofort bei der Zugabe kann man Gasentwicklung beobachten, die ca. 3 Stunden andauert. Man läßt das Reaktionsgemisch weitere 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den festen Rückstand in 25 ml Chloroform auf. Man wäscht die organische Phase mit je 20 ml Wasser, 2N Natronlauge und wieder Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Als Rückstand bleiben farblose Kristalle, die aus Ethanol umkristallisiert werden. Sie weisen einen süßlichen Geruch auf.

Ausbeute: 150 mg (95% d.Th.)

$C_{18}H_{25}NO$ (Mol.-M. 271.4)

Fp.: 105 °C

Lit. Fp.: 109-111°C [108]

Ber.:	C 79.66	H 9.28	N 5.16
Gef.:	C 79.48	H 9.19	N 5.45

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)=7.43-6.67 (m, 3H); 3.83 (s, 3H); 3.47-0.70 (m, 16H); 2.41 (s, 3H);

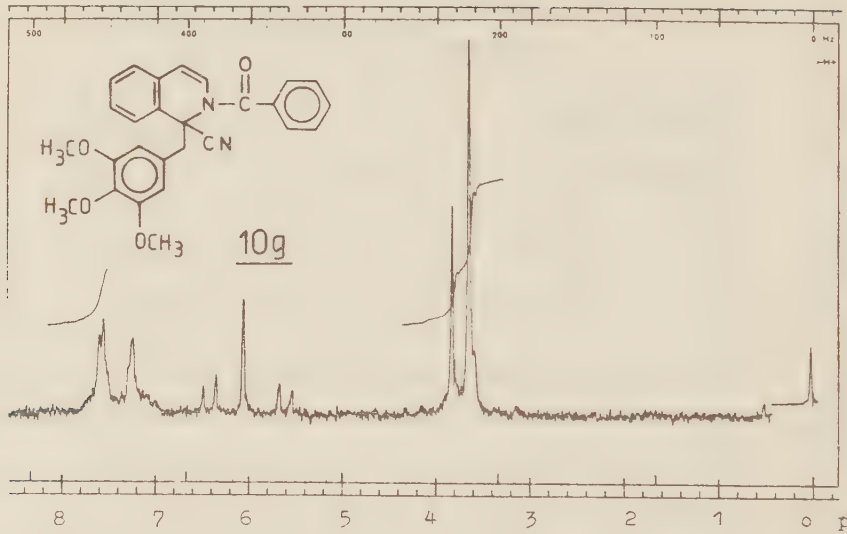
MS: m/e 271 (100%, M^+); 256 (70%, $-CH_3$); 240 (60%, $-OCH_3$);

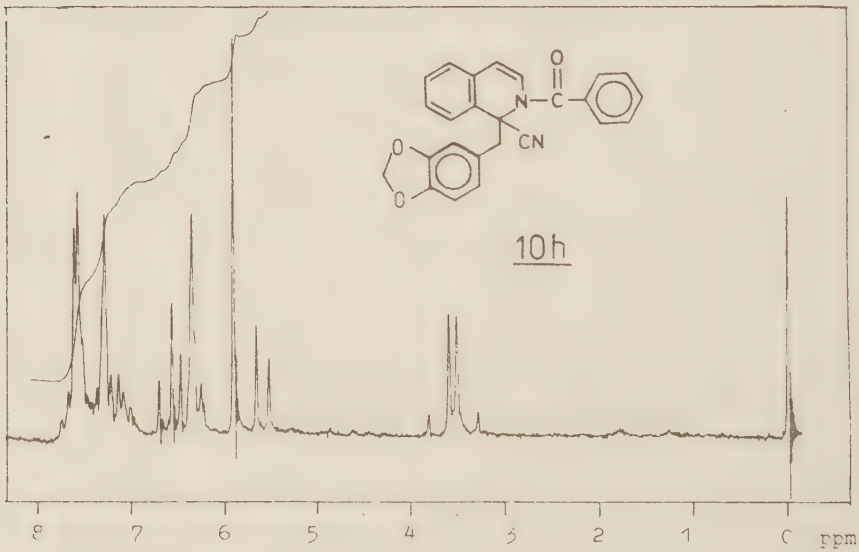
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):

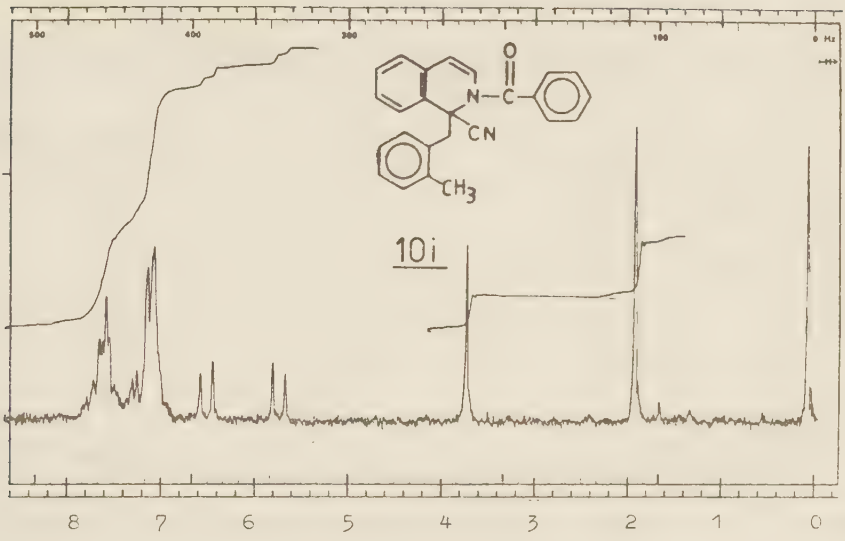
Signal-Nr.	ppm	Aufspaltung	Vgl.[97]	Zuordnung+)
1	158.1	s	158.0	3
2	141.5	s	141.5	12
3	129.6	s	129.7	11
4	128.3	d	128.2	1
5	110.9	d	110.9	2
6	110.7	d	110.6	4
7	57.0	d	57.9	9
8	55.0	q	54.9	OMe
9	47.2	t	47.2	16
10	45.1	d	45.4	14
11	42.6	q	42.7	NMe
12	41.9	t	42.1	15
13	37.2	s	37.2	13
14	36.6		36.6	5
15	26.7		26.8	7
16	26.5		26.6	8
17	23.4		23,4	
18	22.1		22.3	

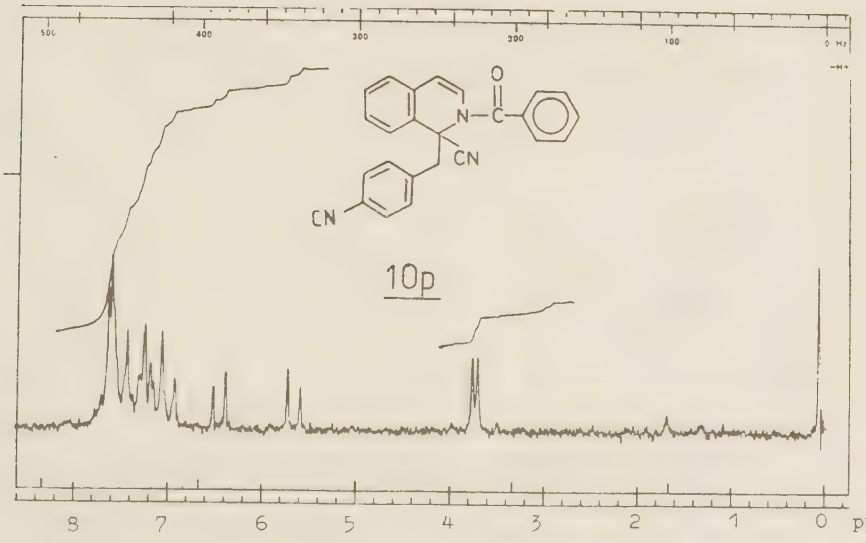
+)Formel mit Bezifferung s. S.3

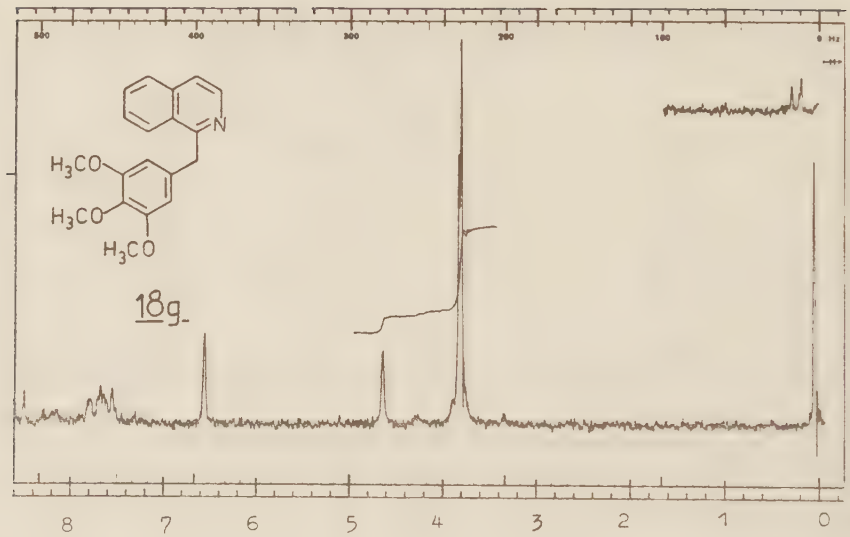
3.4. Spektrenanhang

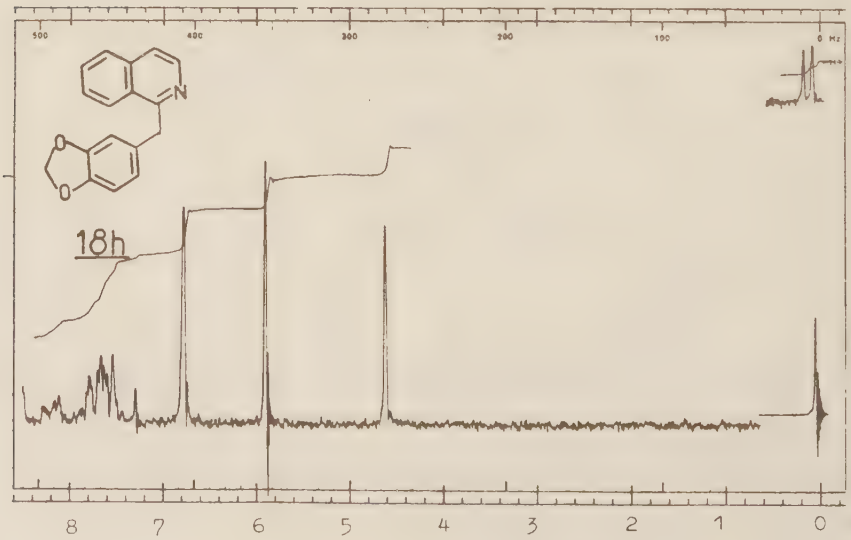


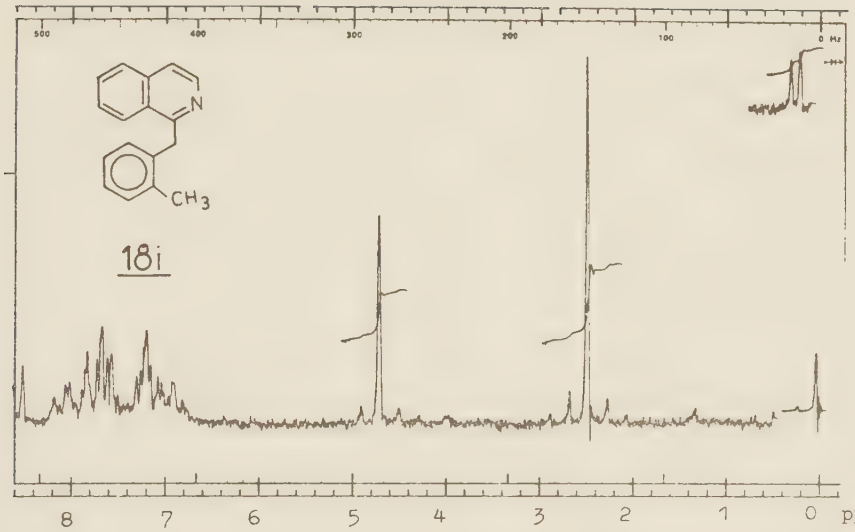


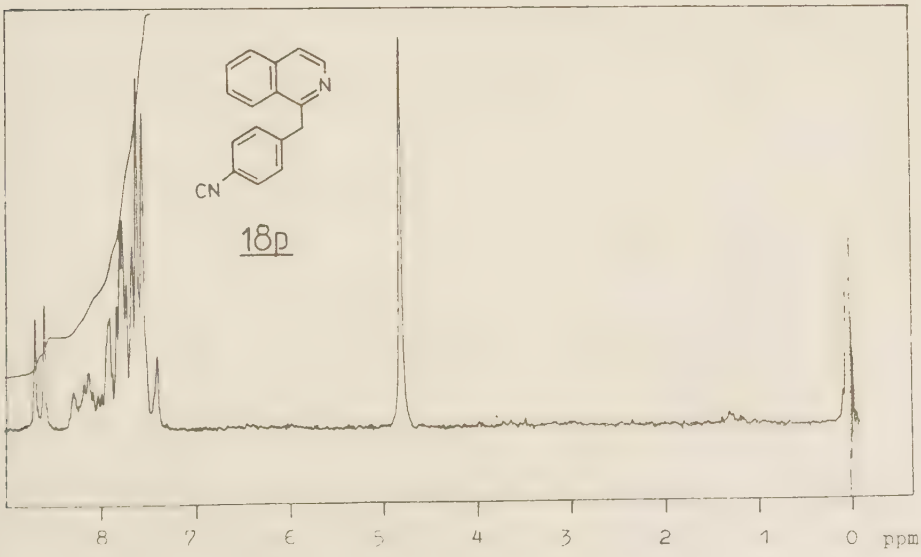

500
400
300
200
100
0 Hz
O
N
C
CN
CH3
10i
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

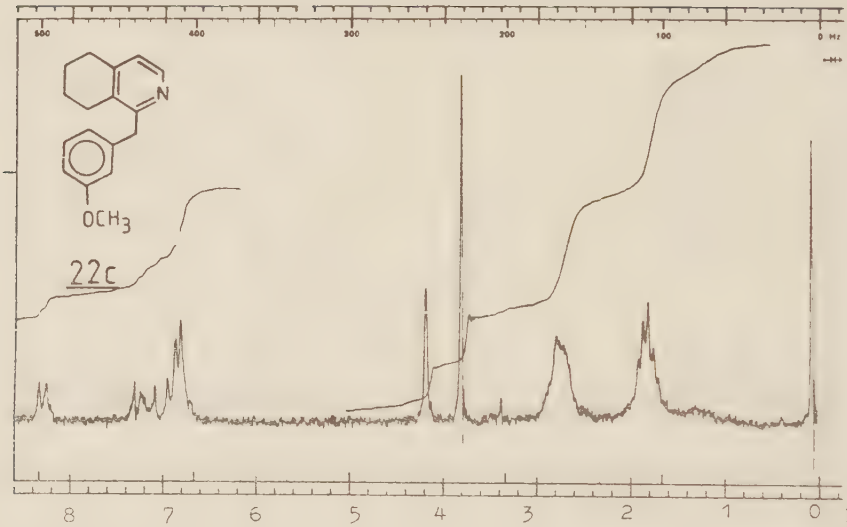

500
400
300
200
100
0 Hz
O
N
C
CN
CN
10p
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

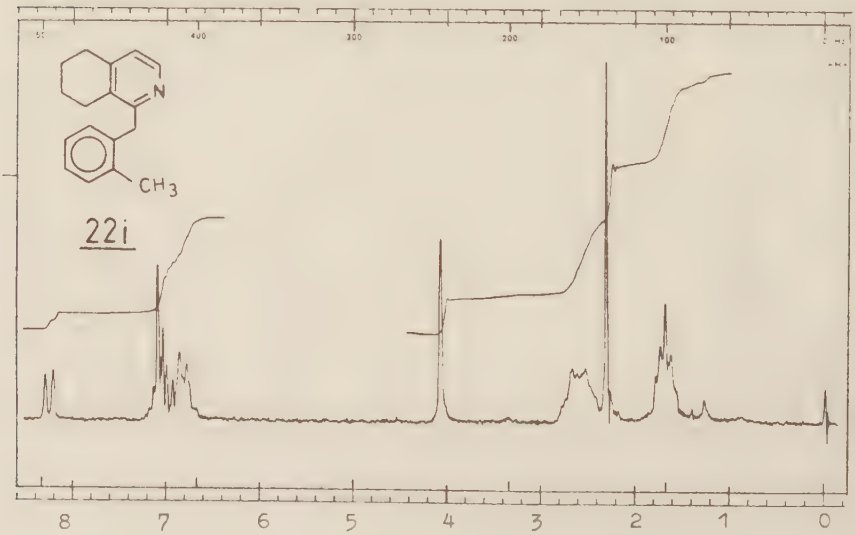

N
H3CO
H3CO
H3CO
18g
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

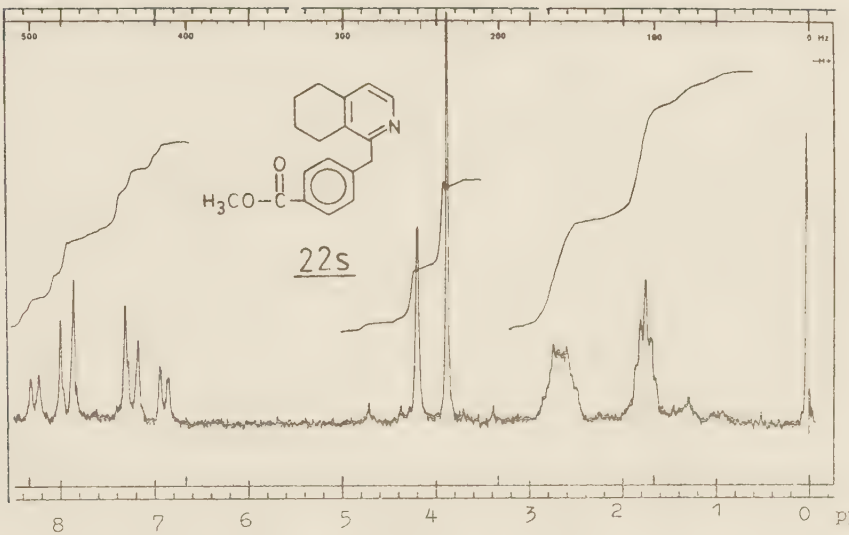

N
O
O
18h
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

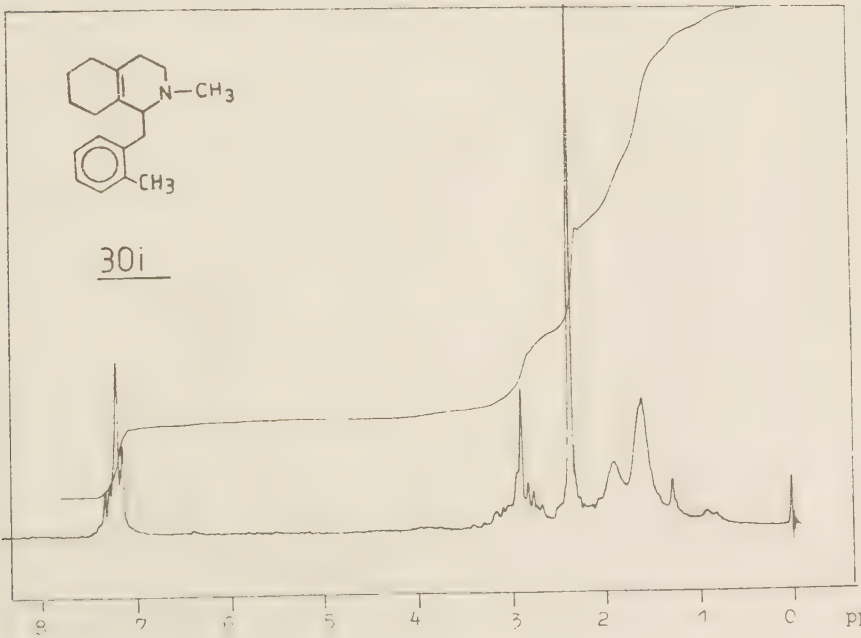

500
400
300
200
100
0 Hz
N
CH3
18i
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

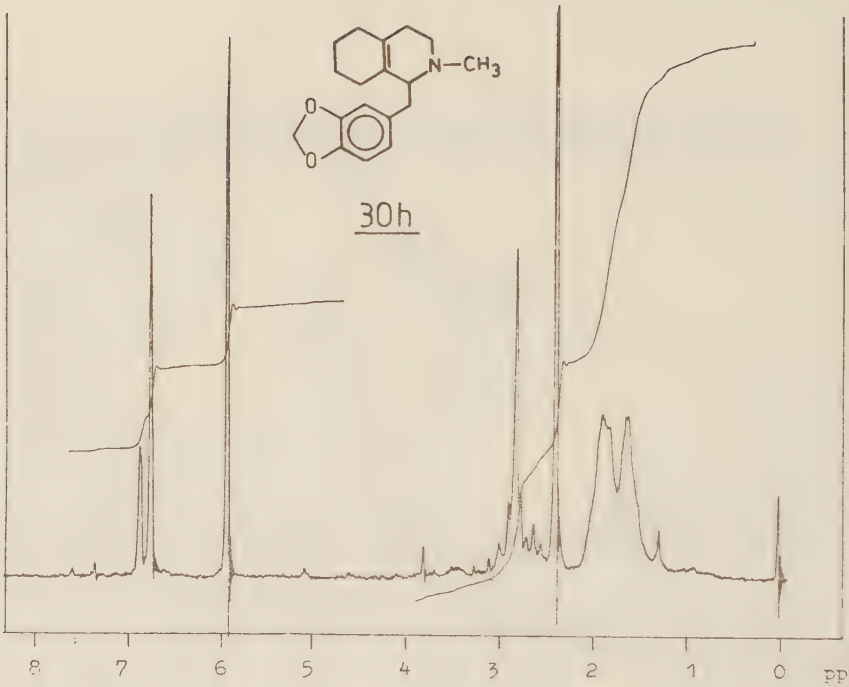

N
CN
18p
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

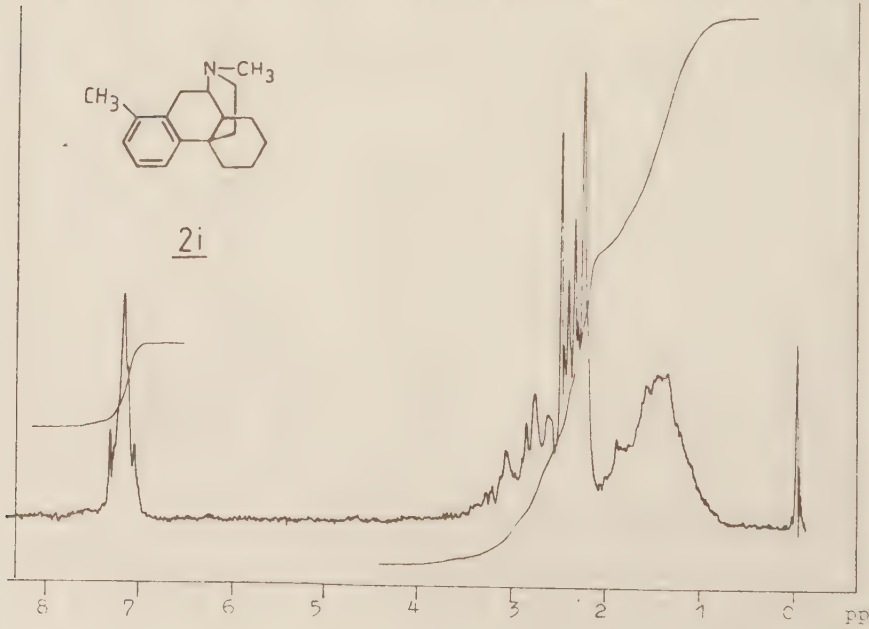

N
OCH3
22c
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm


N
CH3
22i
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm


500
400
300
200
100
0 Hz
N
O
H_3CO-C
22s
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

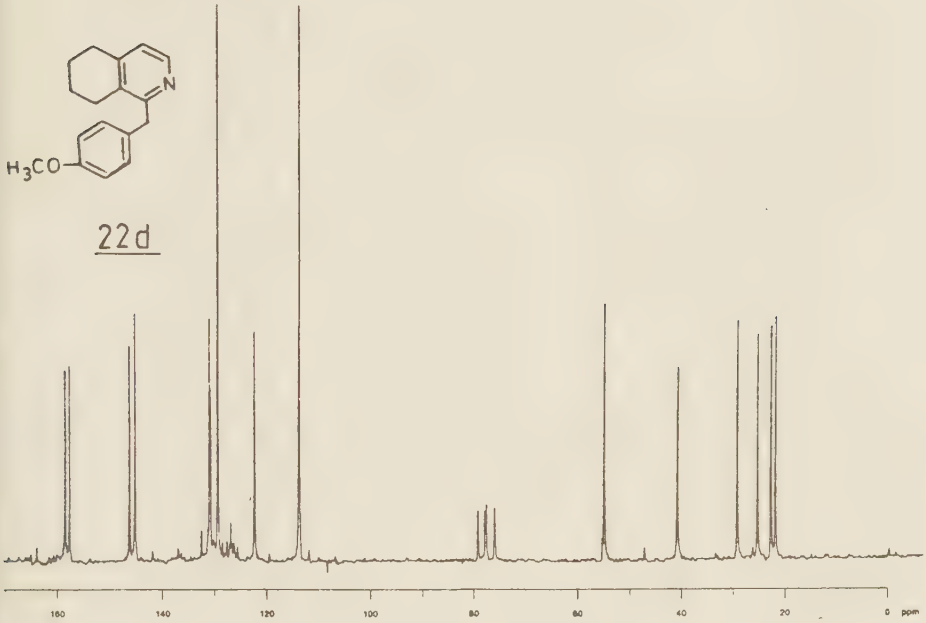

N—CH_3
CH_3
30i
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

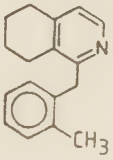

N—CH3
O
O
30h
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm


N—CH3
CH3
2i
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

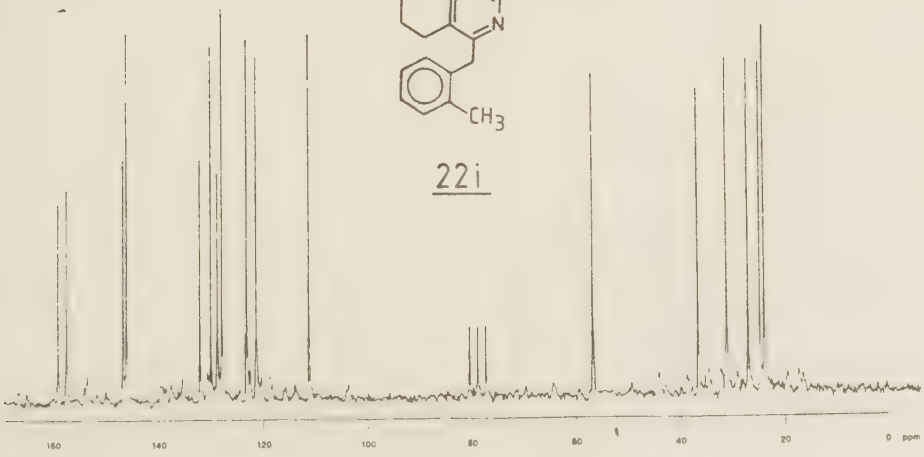
^{13}C-NMR-Spektren:

22d

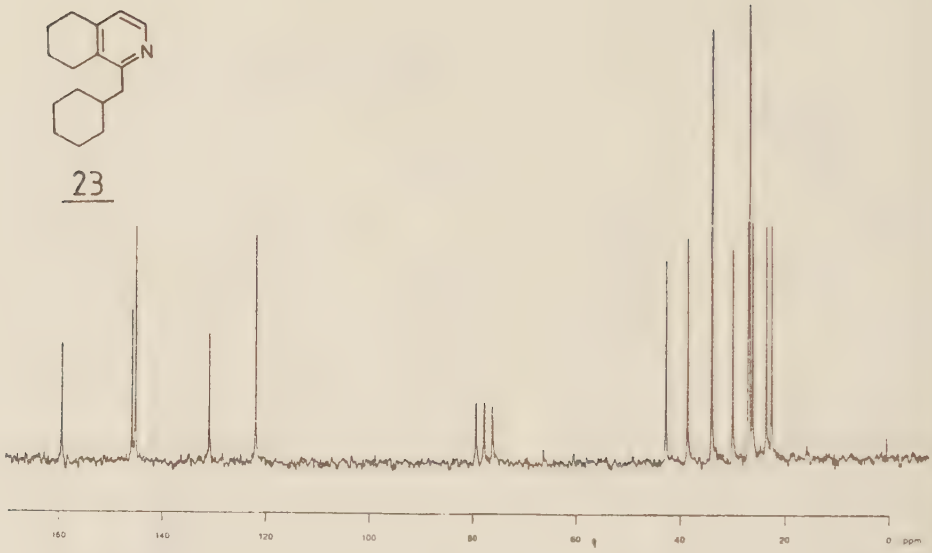




22i

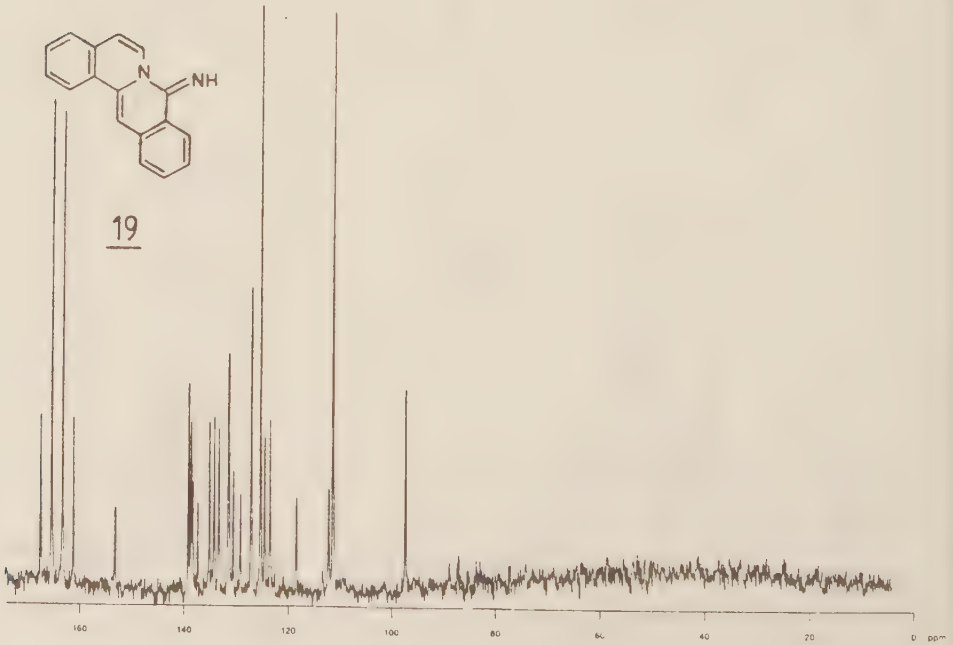


23


160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

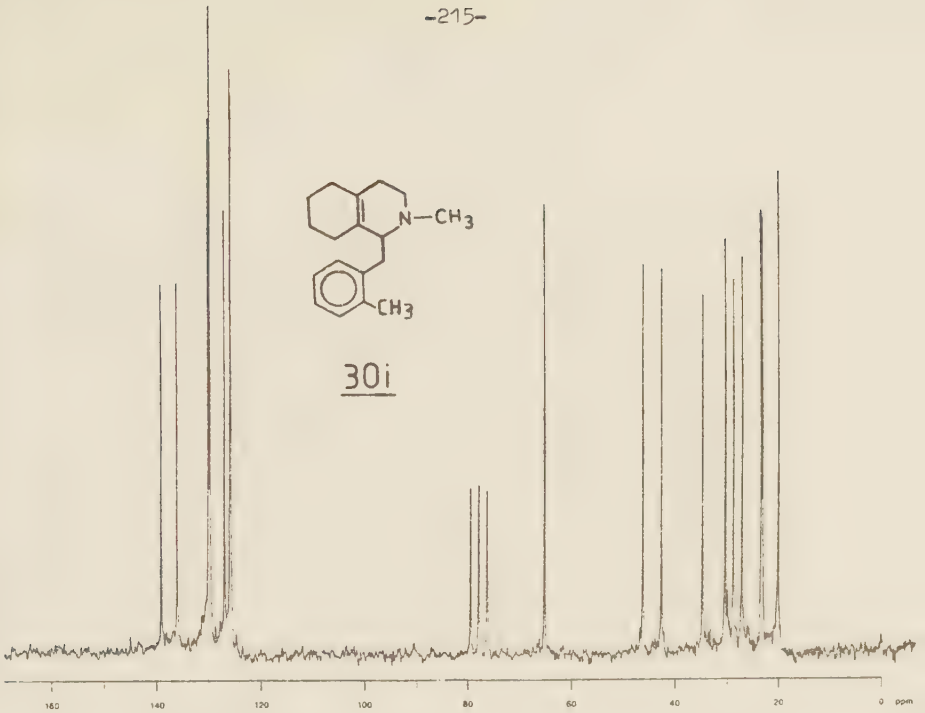
NH

19


160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

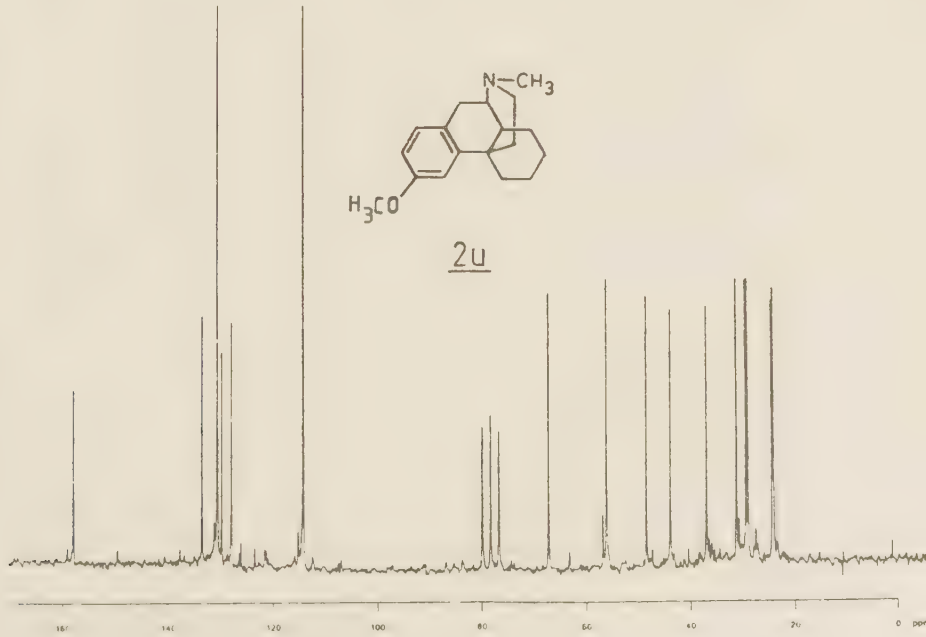
N—CH3
CH3

30i


160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

N—CH3
H3CO

2u


160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

3.5. Literaturverzeichnis:

1. R.Robinson, J.M.Gulland, J.Chem.Soc. (London) 1923, 980
   R.Robinson, C.F.van Duin, J.C.Smith, ibid. 1926, 903
2. C.Schöpf, Justus Liebigs Ann.Chem. 452 211 (1927)
3. R.Grewe, A.Mondon, Chem.Ber. 81, 279 (1948)
4. M.Gates, G.Tschudi, J.Am.Chem.Soc. 74, 1109 (1952)
5. E.Grimaux, C.R. hebd. Scéances Acad.Sci. 93, 591 (1881)
6. C.R.A.Wright, J.Chem.Soc. (London) 27, 1035 (1874)
7. O.Hesse, Justus Liebigs Ann.Chem. 222, 203 (1884)
8. L.Oldenberg, Chem.Ber. 44, 1829 (1911)
9. M.Freund, E.Speyer, J.Prakt.Chem. [2], 94 135 (1916)
10. C.Mannich, H.Löwenheim, Arch.Pharm. 258, 295 (1920)
11. O.Snider, A.Grüssner, Helv.Chim.Acta 32, 821 (1949)
12. M.Gates, W.G.Webb, J.Am.Chem.Soc. 80, 1186 (1958)
13. U.Basu, Justus Liebigs Ann.Chem. 512, 131 (1934)
14. V.Prelog, U.Geyer, Helv.Chim.Acta 28, 1677 (1945)
15. F.Zymalkowski, H.Rimek, Arch.Pharm. 294, 759 (1961)
16. E.Breitmaier, E.Bayer, Tetrahedron Lett. 38, 3291 (1970)
17. R.Grewe, A.Mondon, E.Nolte, Justus Liebigs Ann.Chem. 564, 161 (1949)
18. J.M.Friesinger, Dissertation, im Druck
19. I.Ipatiew, Chem.Ber.41, 991 (1908)
20. A.Skita, W.A.Meyer. Chem.Ber. 45, 3589 (1912)
21. J.v.Braun, Chem.Ber. 57, 382 (1924)
22. S.Tsushima, S.Sudzuki, J.Chem.Soc. (Japan),64, 1295 (1943)
23. M.Ehrenstein, W.Bunge, Chem.Ber. 67, 1715 (1934)

24. P.L.Pickard, H.L.Lochte, J.Am.Chem.Soc. 69, 14 (1947)

25. A.T.Nielsen, J.Org.Chem. 35, 2498 (1970)

26. F.W.Vierhapper, E.L.Eliel, J.Org.Chem. 40, 2729 (1975)

27. J.Z.Ginos, J.Org.Chem. 40, 1191 (1975)

28. A.E.Feiring, J.Org.Chem. 42, 3255 (1977)

29. E.Reimann, H.Unger, Arch.Pharm. 316, 210 (1983)

30. J.L.Neumeyer, J.Med.Chem. 16, 1228 (1973)

31. A.Reissert, Chem.Ber. 38, 3415 (1905)

32. J.Weinstock, V.Boekelheide, Org.Synth. IV, 641 (1963)

33. Organikum, Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin, 5.Aufl. 1965, S.360

34. E.Reimann, Chem.Ber. 102, 2886 (1969)

35. E.Weygand, G.Hilgetag, Org.Chem.Experimentierkunst, J. Barth-Verlag, Leipzig, 3.Aufl. 1964, S.280

36. T.v.d.Helm, Dissertation 1978

37. L.A.Brooks, R.Snider, Org.Synth. III, 698 (1975)

38. V.Boekelheide, J.Weinstock, J.Am.Chem.Soc. 74, 660 (1952)

39. F.D.Popp, J.M.Wefer, Chem.Comm. 58, 207 (1966)

40. F.D.Popp, J.M.Wefer, J.Heterocycl.Chem. 4, 183 (1967)

41. J.R.Kershaw, B.C.Uff, Chem.Comm. 331 (1966)

42. J.L.Neustadt, J.W.Weintraub, Tetrahedron Lett. 3107 (1967)

43. M.Makosza, Tetrahedron Lett. 9, 677 (1969)

44. J.M.Rice, G.O.Dudek, M.Barber, J.Am.Chem.Soc. 87, 4569 (1965)

45. H.Budzikiewicz, Mass Spektrometry of Organic Compounds, 585 (1967)

46. M.Negwer, Org. chem. Arzneimittel, Akademie-Verlag, Berlin 3.Aufl. 1967, S.2580

47. E.Schröder, M.Lehmann,I.Böttcher, Eur.J.Med.Chem. 1979-14 309

48. F.P.Doyle, R.Hardy, J.H.C.Nayler, M.J.Soulal, E.R.Stove H.R.J.Waddington, J.Chem.Soc (London) 1962, 1453

49. H.Meyer in Weygand/Hilgetag, Org. chem. Experimentierkunst, J.A.Barth-Verlag, Leipzig, 3.Aufl. 1964, S.445

50. A.Pinner, Die Iminoether und ihre Derivate, Verlag R.Oppenheim, Berlin, 1892
Houben-Weyl, Bd.8, G.Thieme Verlag, Stuttgart, 4.Aufl.1952, S.536

51. G.Hallas, J.Chem.Soc (London) 1965, 5770

52. J.J.Schäfer, L.Doub, J.Am.Chem.Soc. 71, 3564 (1949)

53. F.J.Sowa, J.A.Nieuwland, J.Am.Chem.Soc. 58. 271 (1936)

54. F.W.Vierhapper, E.L.Eliel, J.Am.Chem.Soc. 96. 2256 (1974)

55. E.Ochiai, Pharm.Bull. Tokio 3, 454 (1954)

56. A.Skita, C.Wulf, Chem.Ber. 59, 2683 (1926)

57. S.G.B.Plant, R.J.Rosser, J.Chem.Soc. 1929 , 1861

58. R.Adams, V.Vorhees, R.L.Shriner, Org.Synth. I, 463 (1941)

59. W.Oldham, I.B.Johns, J.Am.Chem.Soc. 61, 3289 (1939)

60. F.Zymalkowski, G,Strippel, Arch.Pharm. 297, 727 (1964)
F.Zymalkowski, G.Strippel, ibid. 300, 969 (1967)

61. A.Lüttinghaus, G.v.Sääf, Angew.Chem. 51, 915 (1938)

62. H.H.Ong, T.Ch-Ishi, E.L.May, J.Med.Chem. 17, 133 (1974)

63. W.J.Musliner, J.W.Gates, J.Am.Chem.Soc. 88, 4271 (1966)

64. B.Witkop, J.Am.Chem.Soc. 70, 2617 (1948)

65. B.Witkop, J.Am.Chem.Soc. 71, 2559 (1949)

66. F.Zymalkowski, Kat. Hydr. im org.-chem. Laboratorium, F.Enke-Verlag, Stuttgart 1965

67. G.Grethe, H.L.Lee, M.Uskokovic, A.Brossi, J.Org.Chem. 33, 494 (1968)

68. Org.Synth. III, 519 (1965)

69. Houben-Weyl IV,1c, G.Thieme-Verlag, Stuttgart, 4.Aufl. 1980, S.20

70. F.Zymalkowski, Kat. Hydr. im org.-chem. Laboratorium, F.Enke-Verlag, Stuttgart 1965, S.28

71. A.A.Ponomarev, A.S.Cegolja, V.N.Djukareva, C.A. 65, 2219e (1966)

72. K.Wallenfels, H.Schüly, Angew.Chem. 67, 517 (1955)

73. P.Karrer, P.R.Brook, F.Blumer, V.V.J.Krishna, S.Schnell, Helv.Chim.Acta 39, 667 (1956)

74. Y.G.Paiss, G.Stein, J.Chem.Soc. (London) 1958, 2905

75. A.Anderson, G.Berkelhammer, J.Am.Chem.Soc. 80, 992 (1958)

76. M.Ferles, Coll.Czech.Chem.Comm. 23, 479 (1958)

77. R.E.Lyle, P.S.Anderson, Adv.Heterocycl.Chem. 6, 45 (1966)

78. E.W.Warnhoff, J.Org.Chem. 27, 4587 (1962)

79. S.Saito, E.L.May, J.Org.Chem. 27, 4587 (1962)

80. R.C.Elderfield, B.A.Fischer, J.Org.Chem. 22, 1376 (1957)

81. P.S.Anderson, R.E.Lyle, Tetrahedron Lett. 3, 153 (1964)

82. E.M.Fry, E.L.May, J.Org.Chem. 26, 2592 (1961)

83. J.H.Ager, E.L.May, ibid. 27, 245 (1962)

84. S.E.Fullerton, J.H.Ager, E.L.May, J.Org.Chem. 27, 2554 (1962)

85. J.H.Ager, S.E.Fullerton, E.L.May, J.Med.Chem. 6, 322 (1965)

86. E.Reimann, I.Schwaetzer, F.Zymalkowski, Justus Liebigs Ann.Chem. 1975, 1070

87. R.Mirza, J.Chem.Soc. (London) 1957, 4400

88. X.Lusinchi, S.Durmand,R.Delaby, Compt.Rend. 248, 426 (1959)

89. S.Durmand, X.Lusinchi, R.C.Moreau, Bull.Soc.Chim. France 1961, 270

90. B.Witkop, J.Am.Chem.Soc. 75, 3361 (1953)

91. G.B.Martini-Bettolo, J.Schmutz, Helv.Chim.Acta 42, 2146 (1959)

92. W.Dammertz, Dissertation 1978

93. G.Bauer, Dissertation 1982

94. H.Henecka, in H.Auterhoff, Pharm. Arzneimittell., 9.Aufl.1978,342

95. E.Schröder, C.Rufer, R.Schmiechen, Arzneimittelchemie Bd.1, 169 (1976)

96. M.Gates, W.G.Webb, J.Am.Chem.Soc. 80, 1186 (1958)

97. Y.Terni, K.Tori, S.Maeda, Y.Sawa, Tetrahedron Lett. 33, 2853 (1975)

98. E.Reimann, Justus Liebigs Ann.Chem. 750, 126 (1971)

99. Organikum, Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin, 5.Aufl. 1965, S.186

100. ibid., S.385

101. ibid., 6.Aufl. 1968, S.409

102. ibid., 6.Aufl. 1968, S.489

103. M.v.Pechmann, L.Vanino, Cem.Ber. 27, 1510 (1894)

104. Gattermann-Wieland, Praxis des org. Chemikers, W.de Gruyter-Verlag, Berlin, 41.Aufl. 1962, S.115

105. Beilsten, Handb. d. org. Chem. XX., S.489

106. R.Tachikawa, Tetrahedron 7, 118 (1959)

107. Houben-Weyl X,4 ,552 (1968)

108. Y.K.Sawa, N.Tsuji, S.Maeda, Tetrahedron 15, 144 (1961)

Lebenslauf

Höglmüller, Angelika Maria	geboren am 3.3.1956 in Oberaudorf, Kr. Rosenheim, als erstes von zwei Kindern von Paul Höglmüller und seiner Ehefrau Katharina, geb. Mayr
Schulbildung:	1962 - 1966 Volksschule Oberaudorf 1966 - 1975 Ignaz-Günther Gymnasium, Rosenheim
Studium der Lebensmittelchemie:	WS 1975 - SS 1979
1. Staatsexamen:	Dezember 1979
Praktikum:	Januar 1980 - Dezember 1980 am Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen, Südbayern, Mchn.
2. Staatsexamen:	Dezember 1980
Promotion:	seit 1.2.1981 unter Anleitung von Prof.Dr. E.Reimann, LMU München, ab 1.7.1982 vollbesch. wiss. Hilfskraft

D. GRÄBNER
Dissertations- u. Offsetdruckerei
Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon 09545 / 8791